

## Pyridinylimidazoles

Publication number: JP2003524010T

Publication date: 2003-08-12

Inventor:

Applicant:

Classification:

- international: A61K31/4439; A61K31/4709; A61K31/498;  
A61K31/538; A61P1/04; A61P3/10; A61P9/10;  
A61P13/12; A61P17/02; A61P19/02; A61P19/10;  
A61P25/00; A61P25/28; A61P27/02; A61P43/00;  
C07D401/04; C07D401/14; C07D403/04; C07D405/14;  
C07D409/14; C07D413/14; C07D417/14; C07D471/04;  
A61K31/4427; A61K31/4709; A61K31/498;  
A61K31/5375; A61P1/00; A61P3/00; A61P9/00;  
A61P13/00; A61P17/00; A61P19/00; A61P25/00;  
A61P27/00; A61P43/00; C07D401/00; C07D403/00;  
C07D405/00; C07D409/00; C07D413/00; C07D417/00;  
C07D471/00; (IPC1-7): C07D401/04; A61K31/4439;  
A61K31/4709; A61K31/498; A61K31/538; A61P1/04;  
A61P3/10; A61P9/10; A61P13/12; A61P17/02;  
A61P19/02; A61P19/10; A61P25/00; A61P25/28;  
A61P27/02; A61P43/00; C07D401/14; C07D405/14;  
C07D409/14; C07D413/14; C07D417/14; C07D471/04  
- european: C07D401/04; C07D401/14; C07D401/14R; C07D403/04;  
C07D405/14; C07D405/14R; C07D409/14; C07D413/14;  
C07D417/14; C07D471/04

Application number: JP20010562538T 20010221

Priority number(s): GB20000004053 20000221; GB20000015902  
20000628; WO2001GB00736 20010221

### Also published as:

WO0162756 (A1)  
US2003166633 (A1)  
MXPA02008082 (A)  
EP1257543 (A0)  
CA2401036 (A1)

[Report a data error here](#)

Abstract not available for JP2003524010T

Abstract of corresponding document: US2003166633

Compounds of formula (I) and pharmaceutically acceptable salts thereof wherein R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> and R<sub>3</sub> represent various functional groups, and one of X<sub>1</sub> and X<sub>2</sub> is N and the other is NR<sub>10</sub>; and their use as pharmaceuticals.

Data supplied from the [esp@cenet](mailto:esp@cenet) database - Worldwide

(19)日本国特許庁 (JP)

## (12) 公表特許公報 (A)

(11)特許出願公表番号

特表2003-524010  
(P2003-524010A)

(43)公表日 平成15年8月12日 (2003.8.12)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テ-7コード (参考)
C 0 7 D 401/04		C 0 7 D 401/04	4 C 0 6 3
A 6 1 K 31/4439		A 6 1 K 31/4439	4 C 0 6 5
31/4709		31/4709	4 C 0 8 6
31/498		31/498	
31/538		31/538	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 69 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2001-562538(P2001-562538)
(86) (22) 出願日	平成13年2月21日 (2001.2.21)
(85) 翻訳文提出日	平成14年8月21日 (2002.8.21)
(86) 国際出願番号	PCT/GB01/00736
(87) 国際公開番号	WO01/062756
(87) 国際公開日	平成13年8月30日 (2001.8.30)
(31) 優先権主張番号	0004053.5
(32) 優先日	平成12年2月21日 (2000.2.21)
(33) 優先権主張国	イギリス (GB)
(31) 優先権主張番号	0015902.0
(32) 優先日	平成12年6月28日 (2000.6.28)
(33) 優先権主張国	イギリス (GB)

(71) 出願人 スミスクライイン ピーチャム パブリック  
リミテッド カンパニー  
SmithKline Beecham  
p. l. c.  
イギリス国 ティダブリュ8 9ジーエ  
ス, ミドルセックス, ブレントフォード,  
グレート ウエスト ロード 980  
(74) 代理人 弁理士 青山 葦 (外2名)

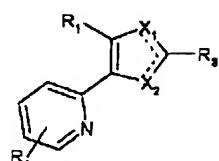
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ピリジニルイミダゾール

## (57) 【要約】

本発明は、式(I)：

## 【化1】

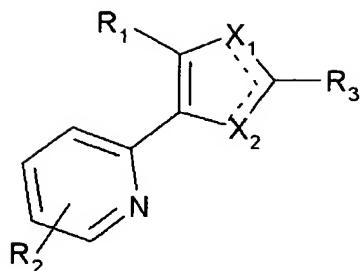


(I) [式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub> およびR<sub>3</sub> は、種々の官能基を意味し、X<sub>1</sub> およびX<sub>2</sub> の1つはNであり、他方はN R<sub>1</sub> である] で示される化合物およびその医薬上許容される塩およびその医薬としての使用に関する。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】 式(I)

## 【化1】



(I)

[式中、 $R_1$  はナフチル、アントラセニル、またはハロ、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  アルキルチオ、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $O-(CH_2)_m-Ph$ 、 $S-(CH_2)_m-Ph$ 、シアノ、フェニルおよび $CO_2R$ から成る群から選択される1つまたはそれ以上の置換基により置換されていてもよいフェニルであり、ここに $R$ は水素または $C_{1-6}$  アルキルであり、 $m$ は0~3であり；または $R_1$  は5~7員の芳香族または非芳香族環と縮合したフェニルまたはピリジルであり、ここに該環は、独立してN、OおよびSから選択される3つまでのヘテロ原子を含んでいてもよく、=Oにより置換されていてもよい；

$R_2$  は水素、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、フェニル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、ハロ、 $NH_2$ 、 $NH-C_{1-6}$  アルキルまたは $NH(CH_2)_n-Ph$ であり、ここに $n$ は0~3であり；

$R_3$  は $C_{1-6}$  アルキル、 $-(CH_2)_p-CN$ 、 $-(CH_2)_p-COOH$ 、 $-(CH_2)_p-CO-NHR_4$ 、 $R_5$ 、 $-(CH_2)_p-COR_4$ 、 $-(CH_2)_q(OR_6)_2$ 、 $-(CH_2)_p-OR_4$ 、 $-(CH_2)_q-CH=CH-CN$ 、 $-(CH_2)_q-CH=CH-CO_2H$ 、 $-(CH_2)_p-CH=CH-CO-NHR_4$ 、 $R_5$ 、 $-(CH_2)_p-NHCOR_7$  または $-(CH_2)_p-NR_8R_9$  であり；

$R_4$  および $R_5$  は、独立して、水素または $C_{1-6}$  アルキルであり；

$R_6$  は $C_{1-6}$  アルキルであり；

$R_7$  は  $C_{1-7}$  アルキル、または置換されていてもよいアリール、ヘテロアリール、アリール  $C_{1-6}$  アルキルまたはヘテロアリール  $C_{1-6}$  アルキルであり；

$R_8$  および  $R_9$  は、独立して、水素、 $C_{1-6}$  アルキル、アリールおよびアリール  $C_{1-6}$  アルキルから選択され；

$p$  は 0 ~ 4 であり；

$q$  は 1 ~ 4 であり；

$X_1$  および  $X_2$  の 1 つは N であり、もう一方は  $NR_1$  であり；

$R_{10}$  は水素、 $C_{1-6}$  アルキルまたは  $C_{3-7}$  シクロアルキルである] で示される化合物；

ただし：

i)  $2 - [5 - (2-\text{メチルフェニル}) - 2-\text{プロピル}-1H-\text{イミダゾール}-4-\text{イル}]$  ピリジン、

ii)  $2 - [2 - (1, 1-\text{ジメチルエチル}) - 5 - (4-\text{メトキシフェニル}) - 1H-\text{イミダゾール}-4-\text{イル}]$  ピリジン、

iii)  $2 - [2 - (1, 1-\text{ジメチルエチル}) - 5-\text{フェニル}-1H-\text{イミダゾール}-4-\text{イル}]$  ピリジン、

iv)  $2 - [5 - (3, 5-\text{ジクロロフェニル}) - 2-\text{メチル}-1H-\text{イミダゾール}-4-\text{イル}]$  ピリジン、

v)  $2 - [5 - (3, 5-\text{ジメチルフェニル}) - 2-\text{メチル}-1H-\text{イミダゾール}-4-\text{イル}]$  ピリジン、

vi)  $2 - [5 - (3, 5-\text{ジメチルフェニル}) - 2-\text{エチル}-1H-\text{イミダゾール}-4-\text{イル}]$  ピリジン、

vii)  $2 - [5 - (3, 5-\text{ジメチルフェニル}) - 2-\text{アミノ}-1H-\text{イミダゾール}-4-\text{イル}]$  ピリジン、

viii)  $2 - [5 - (3, 5-\text{ジメチルフェニル}) - 2-\text{イソプロピル}-1H-\text{イミダゾール}-4-\text{イル}]$  ピリジン、

ix)  $2 - [5 - (3, 5-\text{ジメチルフェニル}) - 2-\text{プロピル}-1H-\text{イミダゾール}-4-\text{イル}]$  ピリジンまたは x)  $2 - [5 - (3, 5-\text{ジメチル}$

フェニル) - 2 - カルボキシアミド - 1 H - イミダゾール - 4 -イル] ピリジンを除く、化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項 2】  $R_1$  がハロ、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  アルキルチオおよびシアノから成る群から選択される 1 つまたはそれ以上の置換基により置換されていてもよいフェニルであるか、または  $R_1$  が 5 ~ 7 員の芳香族または非芳香族環と縮合しているフェニルまたはピリジニルであり、ここに、該環が、独立して、N、O および S から選択される 3 個までのヘテロ原子を含んでいてもよく、=O により置換されていてもよい請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】  $R_2$  がピリジル環の窒素に対してオルト位に位置する請求項 1 または 2 記載の化合物。

【請求項 4】  $R_3$  が  $C_{1-6}$  アルキルまたは  $(CH_2)_n NHCO R_7$  であり、ここに  $R_7$  が  $C_{1-6}$  アルキルであり、または置換されていてもよいアリール、ヘテロアリール、アリール  $C_{1-6}$  アルキルまたはヘテロアリール  $C_{1-6}$  アルキルである前記請求項いずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 5】  $R_1$  が水素である前記請求項いずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 6】 実施例 1 ~ 7 1 のいずれか 1 つで限定される化合物またはその医薬上許容される塩である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 7】 前記請求項のいずれか 1 つに記載の化合物（ただし、i ~ v）を除く）またはその医薬上許容される塩および医薬上許容される担体または希釈剤を含む医薬組成物。

【請求項 8】 哺乳類への投与を含む哺乳類の TGF- $\beta$  シグナル化経路の阻害方法であって、この治療を必要とする哺乳類に、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 つに記載の化合物（ただし、i ~ v）を除く）またはその医薬上許容される塩の治療的有効量を投与することを特徴とする方法。

【請求項 9】 慢性腎臓疾患、急性腎臓疾患、創傷治癒、関節炎、骨粗鬆症、腎臓疾患、鬱血性心不全、潰瘍、眼の疾患、隔膜創傷、糖尿病性ネフロパシー、神経機能障害、アルツハイマー病、栄養状態、アテローム性動脈硬化症、腹膜および皮下癒着、線維症が主な原因であるいずれかの疾患、および再狭窄から選択される疾患の治療方法であって、この治療を必要とする哺乳類に、治療的有効

量の請求項1～6いずれか1項記載の化合物（ただし、i)～x)は除く）またはその医薬上許容される塩を投与することを特徴とする方法。

【請求項10】 哺乳類におけるマトリックス形成を阻害する方法であって、哺乳類に、治療的有効量の請求項1～6いずれか1項記載の化合物（ただし、i)～x)を除く）またはその医薬上許容される塩を投与することを特徴とする方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

## (技術分野)

本発明はI型またはアクチビン様キナーゼ（「ALK」）-5受容体による形質転換成長因子、（「TGF」）- $\beta$ シグナル化経路、特に、smad2またはsmad3のリン酸化の阻害剤であるピリジニル置換イミダゾール、その調製法および医薬でのその使用、特にこの経路により介される病状の治療および予防での使用に関する。

## 【0002】

## (従来技術)

TGF- $\beta$ 1は、単膜貫通型セリン／トレオニンキナーゼ受容体のファミリーを介してシグナルを発する、TGF- $\beta$ 、アクチビン、インヒビン、骨形成蛋白およびミュラーリアンー阻害物質を含む、サイトカインのファミリーの始原型メンバーである。これらの受容体は2つの群、I型またはアクチビン様キナーゼ（ALK）受容体およびII型受容体に分類される。ALK受容体は、ALK受容体が（a）セリン／トレオニンに富む細胞内尾部を欠くこと、（b）I型受容体間で非常に相同意であるセリン／トレオニンキナーゼドメインを有すること、および（c）グリシンおよびセリン残基に富む領域を含むGSドメインと称される共通配列モチーフを共有することにおいて、II型受容体から区別される。GSドメインは、細胞内キナーゼドメインのアミノ末端にあり、II型受容体による活性化に関して臨界的である。いくつかの研究において、TGFシグナル化はALKおよびII型受容体の両方を要することが明らかにされた。具体的には、II型受容体は、TGF- $\beta$ 存在下、TGF- $\beta$ 、ALK5に関するI型受容体のGSドメインをリン酸化する。同様に、ALK5は、2つのカルボキシ末端セリンで、細胞質蛋白smad2およびsmad3をリン酸化する。一般に、多くの種において、II型受容体が細胞増殖を制御し、I型受容体がマトリックス生成を制御すると考えられている。したがって、本発明の好ましい化合物は、これがI型受容体を阻害し、したがって、マトリックス生成を阻害し、細胞増殖を媒介するII型受容体を阻害しない点において選択的である。

## 【0003】

TGF- $\beta$ 1軸の活性化および細胞外マトリックスの拡張が、慢性腎臓疾患および血管疾患の発病および進行に対する、初期の持続的寄与因子である。Border W.A., Noble N.A., N. Engl. J. Med., Nov. 10, 1994; 331(19):1286-92参照。さらに、TGF- $\beta$ 1は、TGF- $\beta$ 1受容体ALK5によるSmad3のリン酸化の作用を介して、フィブロネクチンおよびプラスミノゲンアクチベーター阻害剤-1、強膜沈降物の成分の形成において、一の役割を果たしている。Zhang Y., Feng X.H., Deryck R., Nature, Aug. 27, 1998; 394(6696):909-13; Usui T., Takase M., Kaji Y., Suzuki K., Ishida K., Tsuru T., Miyata K., Kawabata M., Yamashita H., Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., Oct. 1998; 39(11):1981-9参照。

腎臓および心血管系における進行性線維症は、苦痛および死亡の主な原因であり、ヘルスケアの費用に対する重要な一因である。TGF- $\beta$ 1は、多くの腎臓線維疾患に関連している。Border W.A., Noble N.A., N. Engl. J. Med., Nov 10, 1994; 331(19):1286-92参照。TGF- $\beta$ 1は、急性および慢性糸球体腎炎 (Yoshioka K., Takemura T., Murakami K., Okada M., Hino S., Miyamoto H., Makai S., Lab. Invest., Feb. 1993; 68(2):154-63) 、糖尿病性ネフロパシー (Yamamoto, T., Nakamura, T., Noble, N.A., Ruoslahti, E., Border, W.A., (1993) PNAS 90:1814-1818) 、同種移植拒絶反応、HIVネフロパシーおよびアンジオテンシン誘発ネフロパシー (Border W.A., Noble N.A., N. Engl. J. Med., Nov. 10, 1994; 331(19):1286-92) において増加する。これらの疾患において、TGF- $\beta$ 1の発現のレベルは、細胞外マトリックスの生成と一致する。3ラインの証拠はTGF- $\beta$ 1とマトリックスの生成との間の因果関係を示唆している。第1に、細胞外マトリックス蛋白を産生し、インビトロで外因性TGF $\beta$ 1によりプロテアーゼ活性を阻害するように、正常な糸球体、メサンギウム細胞および非腎臓細胞を誘発することができる。第2に、TGF- $\beta$ 1に対する中和抗体は、腎炎のラットにおいて、細胞外マトリックスの蓄積を防止できる。第3に、TGF- $\beta$ 1トランスジェニックマウスまたはインビポにおけるTGF- $\beta$ 1遺伝子の正常なラット肝臓へのトランスフェクションは、糸球体硬化症の速やか

な発病をもたらした。Kopp J.B., Factor V.M., Mozes M., Nagy P., Sanderson N., Bottlinger E.P., Klotman P.E., Thorgeirsson S.S., Lab Invest, June 1 1996; 74(6):991-1003参照。したがって、TGF- $\beta$ 1活性を阻害することは、慢性腎臓疾患における治療的介入として示される。

#### 【0004】

TGF- $\beta$ 1およびその受容体は損傷した血管において増加し、バルーン血管形成後の新内膜形成を示す。Saltis J., Agrotis A., Bobik A., Clin Exp Pharmacol Physiol, Mar. 1996; 23(3):193-200参照。加えて、TGF- $\beta$ 1は、インビトロでの平滑筋細胞（「SMC」）の移動の強力な刺激剤であり、動脈壁でのSMCの移動は動脈硬化症および再狭窄の病原の一因である。さらに、内皮細胞生産物の総コレステロールに対する多変量分析において、TGF- $\beta$ 受容体ALK5は総コレステロールと相関関係にある ( $P < 0.001$ ) Blann A.D., Wang J.M., Wilson P.B., Kumar S., Atherosclerosis, Feb. 1996; 120(1-2):221-6。さらに、ヒトアテローム動脈硬化性病変から由来のSMCは、ALK5/TGF- $\beta$ II型受容体比を増加させる。TGF- $\beta$ 1は線維増殖性血管病変において過剰に発現するので、受容体変異細胞は、ゆっくりではあるが、制御されない形式で成長し、一方で細胞外マトリックス成分を過剰に生産する (McCaffrey T.A., Consigli S., Du B., Falcone D.J., Sanborn T.A., Spokojny A.M., Bush H.L., Jr., J Clin Invest, Dec. 1995; 96(6):2667-75)。TGF- $\beta$ 1は活性なマトリックス合成が起るアテローム性動脈硬化病変にある非泡沫性マクロファージに対して免疫学的局在化に付された。このことは非泡沫性マクロファージがTGF- $\beta$ 依存機構を介してアテローム性動脈硬化を再構築することにおいてマトリックス遺伝子の発現を調節することに関与している可能性のあることを示唆する。したがって、ALK5上のTGF- $\beta$ 1の作用を阻害することは、アテローム性動脈硬化症および再狭窄において必要である。

#### 【0005】

また、TGF- $\beta$ は創傷修復において必要とされる。TGF- $\beta$ 1に対する中和抗体は、TGF- $\beta$ 1シグナル化の阻害が、治癒過程の間、過度の傷跡の形成を制限することによる障害後の回復機能において有用であることを説明するため

に多くの実験モデルで使用されてきた。例えば、TGF- $\beta$ 1およびTGF- $\beta$ 2に対する中和抗体は、ラットにおける単球およびマクロファージの数を少なくさせ、ならびに真皮フィブロネクチンおよびコラーゲン堆積を減少させることにより、傷跡の形成を小さくし、新真皮の細胞構築を改善する (Shah M., J. Cell. Sci., 1995, 108, 985-1002)。さらに、また、TGF- $\beta$ 抗体は、ウサギの角膜創傷の治癒を改善し (Møller-Pedersen T., Curr. Eye Res., 1998, 17, 736-747)、ラットの胃潰瘍の創傷の治癒を促進する (Ernst H., Gut, 1996, 39, 172-17)。これらのデータは、TGF- $\beta$ の活性を制限することが、多くの組織において有利であり、TGF- $\beta$ の慢性的な増加を伴ういずれかの疾患が、smad2およびsmad3シグナル経路を阻害することにより有用であることを強く示唆している。

また、TGF- $\beta$ は、腹膜癒着において必要とされる (Saed G.M.ら, Wound Repair Regeneration, 1999 Nov-Dec, 7(6), 504-510)。したがって、ALK5の阻害剤は、外科的手術後の腹膜および皮下線維癒着の予防に有益であるだろう。

#### 【0006】

また、TGF- $\beta$ 1抗体は、ヌードマウスにおける移植腎臓腫瘍増殖を、抗血管形成機構であると考えられる機構を通して防止する (Ananth S.ら, Journal Of The American Society Of Nephrology Abstracts, 9: 433A(抜粋))。腫瘍自体はTGF- $\beta$ に対して応答的でないが、周囲の組織が応答的であり、TGF- $\beta$ 分泌性腫瘍の血管新生により腫瘍増殖を支持する。したがって、TGF- $\beta$ 経路の拮抗作用は転移増殖を防止し、癌の負担を軽減する。

Bioorg. Med. Chem. Lett., 1995, 5(6), 543は、胃のH<sup>+</sup>／K<sup>+</sup>ATPアゼの阻害剤として2-[5-(2-メチルフェニル)-2-プロピル-1H-イミダゾール-4-イル]ピリジンを開示している。

DE2221546は抗炎症剤、鎮痛剤および抗発熱剤として以下の化合物を開示している：

2-[2-(1,1-ジメチルエチル)-5-(4-メトキシフェニル)-1H-イミダゾール-4-イル]ピリジン、

2-[2-(1,1-ジメチルエチル)-5-フェニル-1H-イミダゾール-4-イル]ピリジン。

日本国特許第09124640号は農薬として以下の化合物を開示している：

2-[5-(3,5-ジクロロフェニル)-2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル]ピリジン、

2-[5-(3,5-ジメチルフェニル)-2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル]ピリジン、

2-[5-(3,5-ジメチルフェニル)-2-エチル-1H-イミダゾール-4-イル]ピリジン、

2-[5-(3,5-ジメチルフェニル)-2-アミノ-1H-イミダゾール-4-イル]ピリジン、

2-[5-(3,5-ジメチルフェニル)-2-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-イル]ピリジン、

2-[5-(3,5-ジメチルフェニル)-2-プロピル-1H-イミダゾール-4-イル]ピリジン、

2-[5-(3,5-ジメチルフェニル)-2-カルボキシアミド-1H-イミダゾール-4-イル]ピリジン。

#### 【0007】

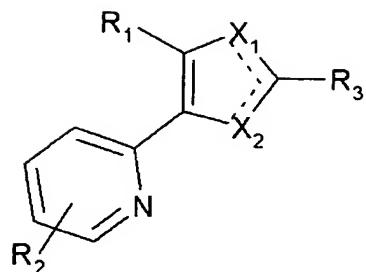
意外にも、式(I)で示される一連の2-ピリジル置換イミダゾールが、ALK5キナーゼ強力および選択性非ペプチド阻害剤として機能をし、したがって、種々のALK5介在病状、例えば、慢性腎臓疾患、急性腎臓疾患、創傷治癒、関節炎、骨粗鬆症、腎臓疾患、鬱血性心不全、潰瘍、眼の疾患、隔膜創傷、糖尿病性ネフロパシー、神経機能障害、アルツハイマー病、栄養状態、アテローム性動脈硬化症、限定するものではないが、腹膜および皮下癒着、肺線維症および肝臓線維症を含む線維症が主な原因であるいすれかの疾患、および再狭窄の治療および予防に有用であることを見出された。

#### 【0008】

(発明の開示)

本発明により、式(I)

## 【化2】



(I)

## 【0009】

[式中、R<sub>1</sub> はナフチル、アントラセニル、またはハロゲン、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコキシ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルチオ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ハロアルキル、O - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> - Ph、S - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> - Ph、シアノ、フェニルおよびCO<sub>2</sub>Rから成る群から選択される1つまたはそれ以上の置換基により置換されていてもよいフェニルであり、ここにRは水素またはC<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルであり、mは0 ~ 3であり；またはR<sub>1</sub> は5 ~ 7員の芳香族または非芳香族環と融合したフェニルまたはピリジルであり、ここに該環は、独立してN、OおよびSから選択される3つまでのヘテロ原子を含んでいてもよく、=Oにより置換されていてもよい；R<sub>2</sub> は水素、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコキシ、フェニル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ハロアルキル、ハロ、NH<sub>2</sub>、NH-C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルまたはNH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phであり、ここにnは0 ~ 3であり；

R<sub>3</sub> はC<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-CN、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-COOH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-CONHR<sub>4</sub> R<sub>5</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>COR<sub>4</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>(OR<sub>6</sub>)<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OR<sub>4</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-CH=CH-CN、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-CH=CH-CO<sub>2</sub>H、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-CH=CH-CO NR<sub>4</sub> R<sub>5</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NHCOR<sub>7</sub> または-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR<sub>8</sub> R<sub>9</sub> を意味し；

R<sub>4</sub> およびR<sub>5</sub> は、独立して、水素またはC<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルであり；

R<sub>6</sub> はC<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルであり；

R<sub>7</sub> はC<sub>1</sub> ~ C<sub>7</sub> アルキル、または置換されていてもよいアリール、ヘテロアリ

ール、アリール $C_{1-6}$ アルキルまたはヘテロアリール $C_{1-6}$ アルキルであり；

$R_8$ および $R_9$ は、独立して、水素、 $C_{1-6}$ アルキル、アリールおよびアリール $C_{1-6}$ アルキルから選択される基であり；

$p$ は0～4であり；

$q$ は1～4であり；

$X_1$ および $X_2$ の1つはNであり、もう一方は $NR_1$ 。であり；

$R_{10}$ は水素、 $C_{1-6}$ アルキルまたは $C_{3-7}$ シクロアルキルである】で示される化合物、

ただし、化合物は：

i)  $2-[5-(2-\text{メチルフェニル})-2-\text{プロピル}-1\text{H}-\text{イミダゾール}-4-\text{イル}]$  ピリジン、

ii)  $2-[2-(1,1-\text{ジメチルエチル})-5-(4-\text{メトキシフェニル})-1\text{H}-\text{イミダゾール}-4-\text{イル}]$  ピリジン、

iii)  $2-[2-(1,1-\text{ジメチルエチル})-5-\text{フェニル}-1\text{H}-\text{イミダゾール}-4-\text{イル}]$  ピリジン、

iv)  $2-[5-(3,5-\text{ジクロロフェニル})-2-\text{メチル}-1\text{H}-\text{イミダゾール}-4-\text{イル}]$  ピリジン、

v)  $2-[5-(3,5-\text{ジメチルフェニル})-2-\text{メチル}-1\text{H}-\text{イミダゾール}-4-\text{イル}]$  ピリジン、

vi)  $2-[5-(3,5-\text{ジメチルフェニル})-2-\text{エチル}-1\text{H}-\text{イミダゾール}-4-\text{イル}]$  ピリジン、

vii)  $2-[5-(3,5-\text{ジメチルフェニル})-2-\text{アミノ}-1\text{H}-\text{イミダゾール}-4-\text{イル}]$  ピリジン、

viii)  $2-[5-(3,5-\text{ジメチルフェニル})-2-\text{イソプロピル}-1\text{H}-\text{イミダゾール}-4-\text{イル}]$  ピリジン、

ix)  $2-[5-(3,5-\text{ジメチルフェニル})-2-\text{プロピル}-1\text{H}-\text{イミダゾール}-4-\text{イル}]$  ピリジンまたは x)  $2-[5-(3,5-\text{ジメチルフェニル})-2-\text{カルボキシアミド}-1\text{H}-\text{イミダゾール}-4-\text{イル}]$  ピリジン

を除く化合物またはその医薬上許容される塩を提供する。

### 【0010】

本明細書で使用されるように、式(I)の破線により示される二重結合は、本発明の範囲内に含まれる化合物の可能性のある互変異性環形態を意味し、二重結合は非置換の窒素であってもよい。

$R_1$  が置換されいてもよいナフチルまたはフェニルである化合物の群が好ましい。好ましくは、 $R_1$  はハロ、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  アルキルチオおよびフェニルから成る群から選択される 1つまたはそれ以上の置換基により置換されていてもよいフェニルであり；より好ましくは $R_1$  はハロ、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  アルキルチオおよびシアノから成る群から選択される 1つまたはそれ以上の置換基により置換されていてもよいフェニルであるか；または $R_1$  は 5 ~ 7 員の芳香族または非芳香族環と縮合するフェニルまたはピリジル（特にフェニル）であり、この環は、独立して、N、O および S から選択される 3つまでのヘテロ原子を含んでいてもよく、=O により置換されいてもよく、例えば $R_1$  はベンゾ [1, 3] ジオキソリル、2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシニル、ベンゾキサゾリル、ベンゾチアゾリル、キノキサリニル、ベンゾ [1, 2, 5] オキサジアゾリル、ベンゾ [1, 2, 5] チアジアゾリル、[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジル、ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾ [1, 4] オキサジニル-3-オンまたはベンゾキサゾリル-2-オンを意味する。

### 【0011】

好ましくは、 $R_2$  は水素以外の基である。 $R_2$  が水素以外の基である場合、ピリジル環の窒素に対してオルト位に位置することが好ましい。

好ましくは、 $R_3$  は $C_{1-6}$  アルキルまたは $(CH_2)_n NHCOR_7$ 、ここに $R_7$  は $C_{1-7}$  アルキルであり、または所望により置換されていてもよいアリール、ヘテロアリール、アリール $C_{1-6}$  アルキルまたはヘテロアリール $C_{1-6}$  アルキルである。

好ましくは、 $X_1$  および $X_2$  の 1つは N であり、もう一方は $NR_{10}$  であり、ここに $R_{10}$  は水素または $C_{1-6}$  アルキルである。

$R_{10}$  は、好ましくは水素である。

本発明の方法に使用される化合物は、好ましくは800以下、より好ましくは600以下の分子量を有する。

記載できる本発明の特別な化合物は実施例において記載されているものを含む。

### 【0012】

適当には、式(I)で示される化合物の医薬上許容される塩は、限定するものではないが、塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩、二リン酸塩、臭化水素塩および硝酸塩のような無機酸との塩、またはリンゴ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、パルミチン酸塩、サリチル酸塩およびステアリン酸塩のような有機酸との塩を含む。

本発明の化合物のいくつかは、水性および有機溶媒のような溶媒から結晶化または再結晶できる。このような場合、溶媒和物を形成できる。本発明は、水和物を含む化学量論的溶媒和物、ならびに凍結乾燥のような工程により生成することができる種々の量の水を含む化合物を範囲に含む。

式(I)で示されるある種の化合物は、光学異性体の形態、例えばジアステロ異性体および全ての割合での異性体の混合物、例えばラセミ混合物の形態で存在できる。本発明はこれらの全ての形態、特に純粋な異性体の形態を含む。異なる異性体の形態は、慣用的な方法により他から1つを分離または除くことができるか、またはある種の異性体を慣用的な合成法または立体特異的もしくは不斉合成により得ることができる。

### 【0013】

式(I)で示される化合物は、医薬組成物に使用することを目的とするので、各々、好ましくは実質的に純粋な形態、例えば少なくとも60%の純度、より適当には少なくとも75%の純度、好ましくは少なくとも85%の純度、特に少なくとも98%の純度(%は基材重量に対する重量である)で提供されることは容易に理解できるだろう。化合物の純粋でない調製物は医薬組成物に使用されるより純粋な形態を調製するために使用でき;これら化合物の純度に劣る調製物は少なくとも1%、より適当には少なくとも5%、好ましくは少なくとも10%の式

(I) で示される化合物またはその医薬上許容される誘導体を含む。

本明細書で使用される「C<sub>1</sub> - 6 アルキル」および「C<sub>1</sub> - 7 アルキル」なる用語は、それ自体またはより大きな基、例えばC<sub>1</sub> - 6 アルコキシの一部のどちらであっても、各々1~6および1~7個の炭素原子を含む直鎖または分枝鎖基を意味し、限定するものではないが、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチルおよびtert-ブチルを含む。

C<sub>1</sub> - 6 ハロアルキル基は、1つまたはそれ以上のハロゲン原子を含み、特にCF<sub>3</sub>を示すC<sub>1</sub> - 6 ハロアルキル基を含む。

#### 【0014】

本明細書で交互的に使用される「ハロ」および「ハロゲン」なる用語は、塩素原子、フッ素原子、ヨウ素原子および臭素原子から誘導されるラジカルを意味する。

本明細書で使用される「C<sub>3</sub> - 7 シクロアルキル」なる用語は、3~7個の炭素原子の環状基を意味し、限定するものではないが、シクロプロピル、シクロペニチルおよびシクロヘキシリルを含む。

本明細書で使用される「アリール」なる用語は、5~14員の置換または非置換の芳香環（複数でも可）または二または三環系含む環系を意味し、限定するものではないがフェニルおよびナフチルを含む。

#### 【0015】

本明細書で使用される「ALK5阻害剤」なる用語は、阻害性s m a d、例えばs m a d 6 およびs m a d 7 以外の化合物を意味し、これはp 38またはII型受容体よりも優先的にALK5受容体を選択的に阻害する。

#### 【0016】

本明細書で使用される「ALK5介在病状」なる用語はALK5により介される（または調節される）いずれの病状、例えばTGF-1 $\beta$ シグナル化経路におけるs m a d 2/3のリン酸化の阻害により調節される疾患を意味する。

本明細書で使用される「潰瘍」なる用語は、限定するものではないが、糖尿病性潰瘍、慢性潰瘍、胃潰瘍および十二指腸潰瘍を含む。

式(I)で示される化合物は公知のまたは市販の出発物質から当該分野で公知の方法により調製できる。出発物質が市販されていない場合、これらの合成法を本明細書に記載するか、または当該分野で公知の方法により調製できる。

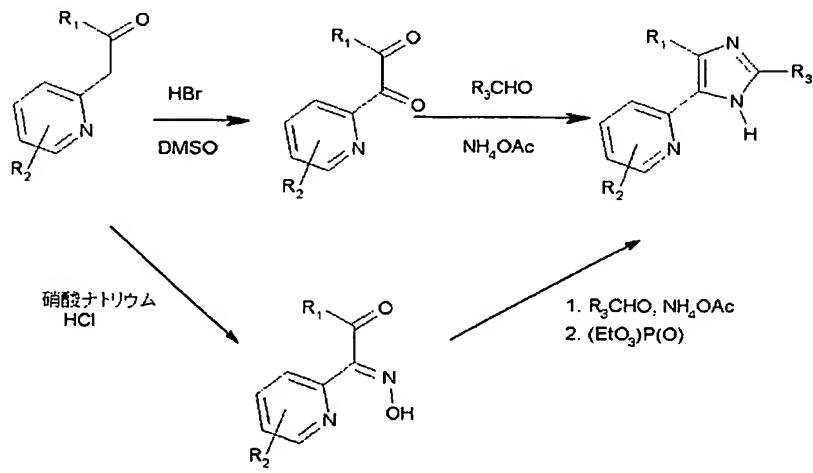
### 【0017】

具体的には、X<sub>1</sub>およびX<sub>2</sub>の1つがNHである式(I)で示される化合物はスキーム1に従って調製できる。ケトンをDMSO中のHBrでジケトンに酸化できる。ついで、このジケトンを適当な置換アルデヒドまたは保護アルデヒド誘導体および酢酸アンモニウムと縮合でき、WO98/56788に説明されている方法に従ってイミダゾールを得る。別法として、ケトンをHCl中の硝酸ナトリウムで処理することができ、α-オキシイミノケトンを得、ついでこれを適当な置換アルデヒドまたは保護アルデヒド誘導体および酢酸アンモニウムと縮合させることができ、N-ヒドロキシイミダゾールを得る。このトリエチルホスファインとの処理により、米国特許第5,656,644号に説明されている方法に従ってイミダゾールを得る。

### 【0018】

#### スキーム1

#### 【化3】



### 【0019】

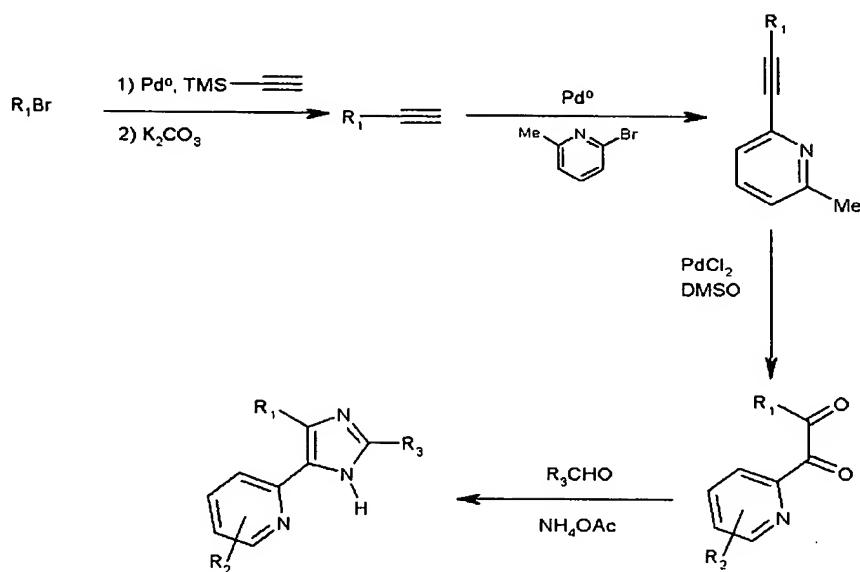
また、X<sub>1</sub>およびX<sub>2</sub>の1つがNHである式(I)で示される化合物は、スキーム2に従って調製できる。適当な臭化物はパラジウム触媒を使用してトリメチ

ルシリルアセチレンとカップリングする。トリメチルシリル基は、炭酸カリウムで処理することにより除去でき、末端アセチレンは再びパラジウム触媒を使用して6-ブロモ-2-メチルピリジンとカップリングできる。ついで、アセチレンはDMSO中で塩化パラジウムを使用してジケトンに酸化できる。ついで、イミダゾールの形成はスキーム1に記載のように適当なアルデヒドで行う。

## 【0020】

スキーム2

## 【化4】



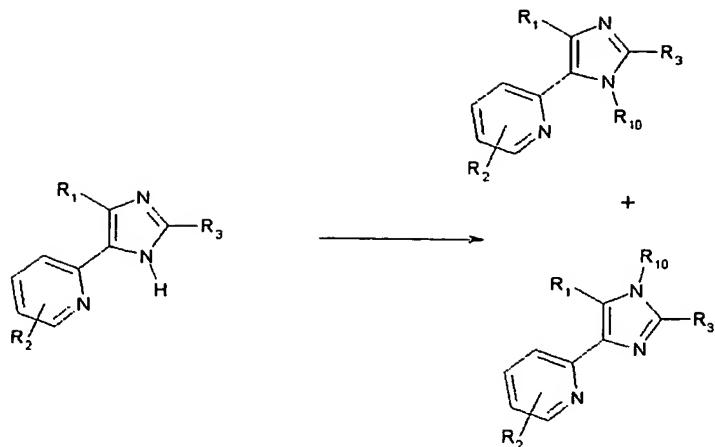
## 【0021】

イミダゾール窒素としが脱離基、例えばハロ、スルホナートまたはトリフラートである式L-R<sub>1</sub>。で示される化合物との非選択的なアルキル化 (N. J. Liveerton ら; J. Med. Chem., 1999, 42, 2180-2190に説明されている方法の1つを使用する)により、X<sub>1</sub>またはX<sub>2</sub>がNR<sub>1</sub>。であり、ここにR<sub>1</sub>。が水素以外である化合物の両方の異性体を得、異性体はクロマトグラフィー法により分離できる（スキーム3）。

## 【0022】

スキーム3

## 【化5】



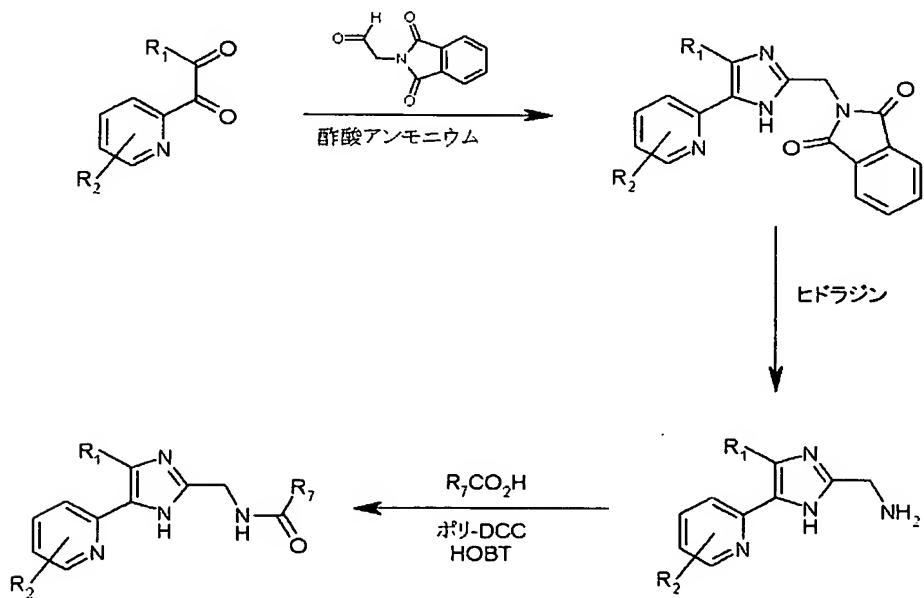
## 【0023】

$R_3$  が  $-CH_2-NHCOOR$ , である式(I)で示される化合物はスキーム4に従って調製できる。適当なジオンは(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)-アセトアルデヒドおよび酢酸アンモニウムと縮合し、イミダゾールを形成する。この生成物をヒドラジンで処理して遊離アミンを脱マスク化し、ついでこれを標準的なアミド結合形成条件を使用して、適当なカルボン酸とカップリングできる。

## 【0024】

スキーム4

## 【化6】



## 【0025】

式(I)で示される化合物の合成の間、中間体化合物における不安定な官能基、例えばヒドロキシ、カルボキシおよびアミノ基を保護できる。種々の不安定な官能基を保護することに関する包括的な記載および得られた保護誘導体を開裂する方法は、例えばProtective Groups in Organic Chemistry, T.W. Greene およびP.G.M. Wuts, (Wiley-Interscience, New York, 2nd edition, 1991)に記載されている。

式(I)で示される化合物の調製法に関するさらなる詳細は実施例に見出される。

式(I)で示される化合物は単独または少なくとも2個、例えば5～1000の化合物、より好ましくは10～100の式(I)で示される化合物を含む化合物ライブラリーとして調製できる。式(I)で示される化合物のライブラリーは組み合わせ「分割および混合」法または液相または固相化学を使用する多平行合成により調製でき、これらは当業者に公知の方法である。

したがって、本発明のさらなる態様により、少なくとも2つの式(I)で示される化合物またはその医薬上許容される塩を含む化合物ライブラリーを提供する。

## 【0026】

さらに、本発明は哺乳類のALK5受容体により介される疾患の治療用の医薬の製造における式(I)で示される化合物の使用を提供する、ただし、i)～x)またはその医薬上許容される塩を除く。

さらに本発明は哺乳類のALK5受容体により介される疾患の治療方法であって、このような治療を必要とする哺乳類に、治療的有効量の式(I)で示される化合物、ただし i)～x)を除く、またはその医薬上許容される塩を投与することを特徴とする方法を提供する。

ALK5介在病状は、限定するものではないが、慢性腎臓疾患、急性腎臓疾患、創傷治癒、関節炎、骨粗鬆症、腎臓疾患、鬱血性心不全、潰瘍、眼の疾患、隔膜創傷、糖尿病性ネフロパシー、神経機能障害、アルツハイマー病、栄養状態、アテローム性動脈硬化症、限定するものではないが、腹膜および皮下癰着、肺線

維症および肝臓線維症を含む線維症が主な原因であるいずれかの疾患、および再狭窄を含む。

「治療」なる用語は、予防的または治療的な治療を意味する。

#### 【0027】

さらに、本発明は哺乳類におけるTGF- $\beta$ シグナル経路の阻害方法、例えばI型またはアクチビン様キナーゼALK5受容体によるsmad2またはsmad3のリン酸化の阻害方法であって、このような治療を必要とする哺乳類に、治療的有効量の式(I)で示される化合物、ただし i) ~ x)を除く、またはその医薬上許容される塩を投与することを特徴とする方法を提供する。

さらに、本発明は式(I)で示される化合物、ただし i) ~ x)を除く、またはその医薬上許容される塩の、哺乳類のTGF- $\beta$ シグナル経路を阻害する医薬の製造における使用を提供する。

さらに、本発明は哺乳類のマトリックス形成の阻害法、例えばI型またはアクチビン様キナーゼALK5受容体によるsmad2またはsmad3のリン酸化の阻害方法であって、このような治療を必要とする哺乳類に、治療的有効量の式(I)で示される化合物、ただし i) ~ x)を除く、またはその医薬上許容される塩を投与することを特徴とする方法を提供する。

さらに、本発明は式(I)で示される化合物、ただし i) ~ x)を除く、またはその医薬上許容される塩の、哺乳類のマトリックス形成を阻害する医薬の製造における使用を提供する。

式(I)で示される化合物およびその医薬上許容される塩は、式(I)で示される化合物と、ただし i) ~ x)を除く、標準的な医薬担体または希釈剤とを、当該分野でよく知られた従来の方法に従って組み合わせることにより慣用的な投与形態で投与できる。これらの方法は混合、顆粒化および圧搾または望ましい処方に適当な成分を溶解することを含む。

#### 【0028】

本発明のさらなる態様により、式(I)で示される化合物、ただし i) ~ x)を除く、またはその医薬上許容される塩、および医薬上許容される担体または希釈剤を含んで成る医薬組成物を提供する。

本発明の医薬組成物はいずれかの経路により投与するために処方でき、ヒトを含む哺乳類への経口、局所または非経口投与に適した形態を含む。

組成物はいずれかの経路による投与用に処方できる。組成物は、錠剤、カプセル、粉末、顆粒、ロゼンジ、クリームまたは液体調製物、例えば経口または滅菌非経口溶液または懸濁液の形態であってもよい。

本発明の局所処方は、例えば、軟膏、クリームまたはローション、眼軟膏および眼または耳点滴、染み込み包帯およびエアロゾルとして提供でき、適当な従来の添加剤、例えば保存剤、薬剤の浸透を補助する溶媒および軟膏ならびにクリーム中の軟化剤を含んでいてもよい。

また、処方は、対応する従来の担体、例えばクリームまたは軟膏基剤、およびローション用のエタノールまたはオレイルアルコールを含んでいてもよい。このような担体は処方の約1%～約98%存在してもよい。より普通には、処方の約80%までで形成される。

#### 【0029】

経口投与用の錠剤およびカプセルは単位投与量形態であってもよく、従来の賦形剤、例えば、結合剤、例えばシロップ、アカシア、ゼラチン、ソルビトール、トラガカントまたはポリビニルピロリドン；充填剤、例えばラクトース、糖、トウモロコシデンプン、リン酸カルシウム、ソルビトールまたはグリシン；錠剤滑剤、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコールまたはシリカ；崩壊剤、例えばポテトデンプン；または許容される湿剤、例えばラウリル硫酸ナトリウムを含んでいてもよい。錠剤は普通の薬務でよく知られた方法に従ってコートできる。経口液体製剤は、例えば水性または油性懸濁液、溶液、乳濁液、シロップまたはエリキシルの形態であってもよく、または使用前に水または適当なビヒクルで復元する乾燥生成物であってもよい。このような液体製剤は従来の添加剤、例えば懸濁化剤、例えばソルビトール、メチルセルロース、グルコースシロップ、ゼラチン、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルコール、ステアリン酸アルミニウムゲルまたは硬化食用油、乳濁化剤、例えばレシチン、ソルビタンモノオレイン酸エステルまたはアカシア；非水性ビヒクル（食用油を含んでいてもよい）、例えばアーモンド油、油性エステル、例えばグ

リセリン、プロピレングリコールまたはエチルアルコール；保存剤、例えばメチルまたはプロピルp-ヒドロキシベンゾエートまたはソルビン酸および望ましい場合、従来のフレーバーまたは着色剤を含んでいてもよい。

### 【0030】

坐剤は従来の坐剤基剤、例えばココアバターまたは他のグリセリドを含んでいてもよい。

非経口投与に関して、液体単位剤形を、化合物および滅菌ビヒクル、好ましくは水を利用して調製する。使用するビヒクルおよび濃度に応じて、化合物はビヒクルに懸濁または溶解できる。溶液の調製において、化合物を注射用の水に溶解し、滅菌濾過し、ついで適当なバイアルまたはアンプルに充填し、シールできる。

有利には、局所麻酔剤、保存剤および緩衝剤のような薬剤は、ビヒクルに溶解できる。安定性の強化のため、組成物はバイアルに充填した後冷凍し、減圧下で水を除去できる。ついで、凍結乾燥粉末はバイアル中にシールして、付属の注射用の水のバイアルは使用前に液体に復元するために提供される。非経口懸濁液は、化合物を溶解する代わりにビヒクルに懸濁させ、滅菌を濾過で行うことができないことを除いて実質的に同様の方法で調製できる。化合物はエチレンオキシドに曝すことにより滅菌でき、ついで、滅菌ビヒクル中に懸濁できる。有利には、表面活性剤または湿剤を組成物中に、化合物の均一な分散を促進するために加える。

### 【0031】

組成物は、投与方法に応じて、0.1重量%、好ましくは10～60重量%の活性物質を含むことができる。組成物が投与単位である場合、各々の単位は、好ましくは50～500mgの活性物質を含むだろう。成人の治療に使用される投与量は投与の経路および回数に応じて、1日当たり好ましくは100～3000mgの範囲、例えば1日当たり1500mgである。このような投与量は1日あたり1.5～50mg/kgに対応する。適当には投与量は一日当たり5～20mg/kgである。

式(I)で示される化合物の、ただし $i \sim x$ を除く、各々の投与量の最適

量および間隔は、治療する症状の性質および程度、投与の形態、経路および部位、および特に治療する哺乳類により決定され、このような最適条件は従来の方法により決定できることは当業者には明らかだろう。また、治療の最適過程、すなわち、決められた日数の間、1日あたりに与えられる式(I)で示される化合物の投与回数は、ただし*i*) ~ *x*)を除く、慣用的な治療過程決定試験を使用して当業者により確認されることは当業者には明らかだろう。

式(I)で示される化合物、ただし*i*) ~ *x*)を除く、またはその医薬上許容される塩を上記の投与量範囲で投与する場合、毒性効果を示さない。

### 【0032】

全ての刊行物、限定するものではないが、本明細書に示された特許および特許出願は、各々完全に出典明示して本明細書に組み入れる。

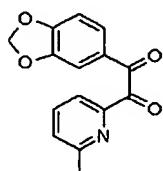
以下の実施例は単なる説明として解釈され、あらゆる点において本発明の範囲を限定するものではない。実施例において、質量スペクトルは、化学イオン化法(CI)でHitachi Perkin-Elmer RMU-6E、またはエレクトロスプレー(ES)でMicromass Platform II装置を使用して行った。

### 【0033】

#### 実施例

記載1：1-ベンゾ[1, 3]ジオキソール-5-イル-2-(6-メチル-ピリジン-2-イル)-エタン-1, 2-ジオン(D1)

#### 【化7】



1-ベンゾ[1, 3]ジオキソール-5-イル-2-(6-メチル-ピリジン-2-イル)-エタノン(3g、1.7mmol)(米国特許第3, 940, 486号に記載の方法に従って調製した)をジメチルスルホキシド(50ml)中に溶解し、60℃に加熱した。臭化水素(水中の4.8%溶液11.9ml)を滴

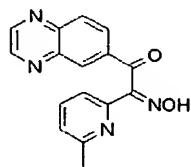
下し、反応物を60℃で3時間攪拌した。冷却した反応物を水(100ml)中に注ぎ、pHを飽和重炭酸ナトリウム溶液でpH8に調整した。有機生成物を酢酸エチル(3×100ml)に抽出し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、減圧下で乾燥するまで蒸発させた。標題化合物を溶出液として酢酸エチルを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより単離した(2.35g、74%)。

<sup>1</sup>H NMR(250MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.51(3H, s), 6.08(2H, s), 6.86(1H, d), 7.37(1H, d), 7.42(1H, dd), 7.46(1H, d), 7.78(1H, dt), 7.97(1H, d); m/z (API<sup>+</sup>): 270 (MH<sup>+</sup>)

#### 【0034】

記載2: 1-(6-メチルピリジン-2-イル)-2-キノキサリン-6-イル-エタン-1,2-ジオン1-オキシム(D2)

#### 【化8】

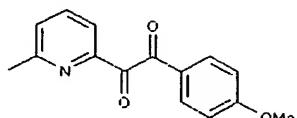


2-(6-メチルピリジン-2-イル)-1-キノキサリン-6-イル-エタノン(米国特許第3,940,486号に記載の方法に従って調製した)(3.3g、12.5mmol)を5Mの塩酸溶液に溶解し、硝酸ナトリウム(1.0g、14.5mmol)および水(10ml)の溶液で処理し、反応混合物を激しく攪拌した。反応混合物を周囲温度で1時間攪拌し、ついで塩化アンモニウム(40ml)でクエンチし、pHを2Mの水酸化ナトリウム溶液でpH8に調整した。有機生成物を酢酸エチル(2×100ml)で抽出し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、減圧下で乾燥するまで蒸発させた。標題化合物を溶出液として石油エーテルに対して同じ比の酢酸エチルを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより単離した(3.1g、83%)。; m/z (API<sup>+</sup>): 293 (MH<sup>+</sup>)

#### 【0035】

記載3：1-(6-メチルピリジン-2-イル)-2-(4-メトキシフェニル)-エタン-1,2-ジオン(D3)

## 【化9】

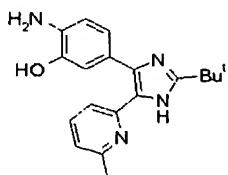


2-(6-メチルピリジン-2-イル)-1-(4-メトキシフェニル)-エタノン(1.7g)(米国特許第3,940,486号に記載の方法に従って調製した)をジメチルスルホキシド(30ml)中に溶解し、70℃に加熱した。48%水性HBr(7ml)を滴下し、さらに3時間加熱した。冷却して、混合物を水上に注ぎ、固体重炭酸ナトリウムで中和し、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、減圧下で濃縮して標題化合物を黄色油として得た;m/z(API<sup>+</sup>):256(MH<sup>+</sup>)。

## 【0036】

記載4：2-アミノ-5-[2-tert-ブチル-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-4-イル]-フェノール塩酸塩(D4)

## 【化10】



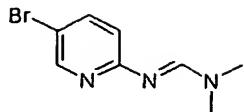
実施例71(2g、6mmol)を2MのHCl水溶液(50ml)に溶解した。周囲温度で2時間攪拌した後、溶液を減圧下で濃縮して黄色固体として標題化合物を得た。

m/z(API+):325

## 【0037】

記載5：N'-(5-ブロモ-2-アミノピリジン)-N,N-ジメチルホルムアミド(D5)

## 【化11】



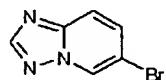
5-ブロモ-2-アミノピリジン (9.8 g、56.6 mmol、1当量) を乾燥DMF (20 ml) および乾燥ジメチルホルムアミド酢酸ジメチル (20 ml) 中にアルゴン雰囲気下で溶解した。溶液を130℃で16時間還流し、冷却されるまで静置し、溶媒を除去した。得られた残渣を次の工程に精製なしに使用した。

$m/z$  [APCIMS] : 228. / 230. [M + H]<sup>+</sup>

#### 【0038】

記載6：6-ブロモ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン (D6)

#### 【化12】

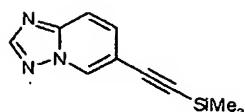


D5 (16.2 g、~56.6 mmol、1当量) をメタノール (90 ml) およびピリジン (10 ml) 中にアルゴン雰囲気下で溶解し、0℃に冷却した。この溶液にヒドロキシルアミノ-0ースルホン酸 (7.3 g、75.2 mmol、1.3当量) を攪拌しながら加えて紫色の懸濁液を形成した。この溶液を室温になるまで静置し16時間攪拌した。溶媒を除去した後、残渣を炭酸水素ナトリウム水溶液 (200 ml) 中に懸濁し、酢酸エチル (2×200 ml) で抽出した。ついで、有機層を水およびブライン (各々100 ml) で洗浄し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、溶媒を除去した。最初2:1の40~60℃の石油エーテル:酢酸エチル~1:1の40~60℃の石油エーテル:酢酸エチルの勾配溶液で溶出するシリカフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、淡黄色固体 (5 g、44.6%) として生成物を得た; <sup>1</sup>HNMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.65 (1H, d)、7.69 (1H, d)、8.34 (1H, s)、8.77 (1H, s);  $m/z$  [APCIMS] : 198 / 200 [M + H]<sup>+</sup>。

#### 【0039】

記載7：6-トリメチルシラニルエチニル-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン(D7)

【化13】

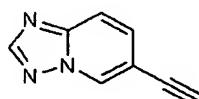


D6(5 g、25.26 mmol、1当量)をTHF(50ml)中に溶解し、アルゴンを5分間溶液に通気した。この溶液にヨウ化銅(0.46 g、2.53 mmol、0.1当量)、ジクロロビストリフェニルホスフィンパラジウム(0)(0.36 g、0.51 mmol、0.02当量)およびトリメチルシリルアセチレン(7.14 ml、4.96 g、50.52 mmol、2当量)を加えた。ジイソプロピルアミン(6.78 ml、5.1 g、50.52 mmol、2当量)を溶液に滴下し、得られた深赤色懸濁液をアルゴン雰囲気下24時間攪拌した。ついで、セライトを通して濾過し、過剰の酢酸エチルで洗浄し、溶媒を除去した。ついで、残渣を水(200 ml)中に懸濁し、酢酸エチル(2×20 ml)で抽出し、有機層を合し、水およびブライン(各々100 ml)で洗浄し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、溶媒を除去した。3:1の40~60℃石油エーテル:酢酸エチルで溶出するシリカフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、淡黄色固体(2.9 g、53.3%)として標題化合物を得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.28(9H, s)、7.54(1H, d)、7.69(1H, d)、8.36(1H, s)、8.72(1H, s); m/z [APCIMS]: 216 [M+H]<sup>+</sup>

【0040】

記載8：6-エチニル-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン(D8)

【化14】

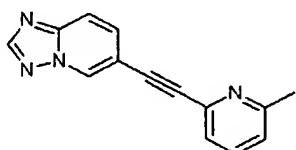


D7 (2.9 g、13.47 mmol、1当量) をメタノール中に溶解し、この溶液に炭酸カリウム (5.6 g、40.4 mmol、3当量) を加えた。懸濁液を2時間攪拌し、溶媒を除去した。残渣を水 (100 ml) 中に懸濁し、酢酸エチル ( $2 \times 100 \text{ ml}$ ) で抽出した。ついで、有機層を合し、水およびブライン (各々 50 ml) で洗浄し、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) し、溶媒を除去して淡橙色固体 (1.8 g、95%)を得、これを次の工程に精製せずに使用した。m/z [APCIMS] : 144.1 [ $\text{M} + \text{H}$ ]<sup>+</sup>

## 【0041】

記載9: 6-(6-メチルピリジン-2-イルエチニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン (D9)

## 【化15】

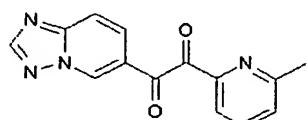


D8 (1.8 g、12.56 mmol、1当量) を無水THF (50 ml) およびT MEDA (50 ml) 中にアルゴン雰囲気下で溶解した。この溶液にテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.72 g、0.63 mmol、0.05 当量)、ヨウ化銅 (0.24 g、1.26 mmol、0.1 当量) および2-ブロモ-6-メチルピリジン (4.32 g、25.12 mmol、2当量) を加えた。ついで、混合物を60°Cで5時間還流し、冷却されるまで静置し、溶媒を除去した。残渣を酢酸エチルおよび水 (各々 100 ml) 中に懸濁し、セライトで滤過し、さらに酢酸エチル (100 ml) で洗浄した。水層をさらに酢酸エチル (50 ml) で洗浄し、有機層を合した。有機溶液を水およびブライン (各々 100 ml) で洗浄し、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) し、溶媒を除去した。酢酸エチルで溶出するシリカフラッシュクロマトグラフィーにより精製して淡黄色固体 (1 g、34%) として標題化合物を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.61 (3H, s)、7.18 (1H, d)、7.40 (1H, d)、7.63 (1H, t)、7.68 (1H, d)、7.76 (1H, d)

) 、 8. 40 (1H, s) 、 8. 86 (1H, s) ; m/z [APCIMS] :  
235 [M+H]<sup>+</sup>

## 【0042】

記載10：1-[6-メチルピリジン-2-イル]-2-[1, 2, 4]トリ  
アゾロ[1, 5a]ピリジン-6-イルエタン-1, 2-ジオン(D10)  
【化16】

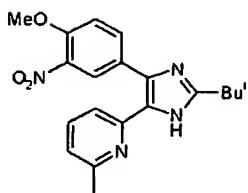


乾燥DMSO (4ml) 中のアセチレン (0. 200g, 0. 854mmol  
、1. 0当量) および塩化パラジウム (I I) (0. 015g, 0. 085mm  
ol、0. 1当量) の混合物を5時間140℃に加熱し、ついで室温に冷却した。  
水および酢酸エチルを加え、全ての溶液をKieselguhrで濾過した。  
層を分割し、水層をさらに酢酸エチルで抽出した。合した有機相を水、ブライン  
で洗浄し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) した。濃縮し、ついで50%のペトロール-Et  
OAc～EtOAcで溶出するシリカカラムクロマトグラフィーにより精製して  
、白色固体 (0. 090g, 40%) として標題化合物を得た。<sup>1</sup> H NMR (4  
00MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 2. 50 (3H, s) 、 7. 41 (1H, d) ,  
7. 83 (1H, d) 、 7. 88 (1H, d) 、 8. 03 (1H, d) 、 8. 1  
3 (1H, d) 、 8. 47 (1H, s) 、 9. 11 (1H, s) ; m/z [ES  
MS] : 267. 1 [M+H]<sup>+</sup>

## 【0043】

記載11：2-[2-tert-ブチル-5-(4-メトキシ-3-ニトロフ  
ェニル)-3H-イミダゾール-4-イル]-6-メチルピリジン(D11)

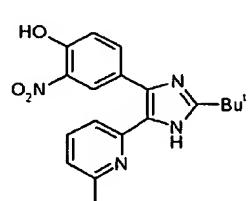
## 【化17】



実施例17 (2. 88 g、9 mmol) をジクロロメタン (19 ml) 中に溶解した。硝酸アンモニウム (1. 15 g、14. 3 mmol) およびトリフルオロ酢酸無水物 (4. 05 ml、28. 7 mmol) を加え、混合物を5時間加熱還流し、さらに硝酸アンモニウム (575 mg, 7. 1 mmol) およびトリフルオロ酢酸無水物 (2. 20 ml、14. 3 mmol) を加えた。さらに1時間還流した後、反応混合物を冷却し、ジクロロメタンで希釈し、重炭酸ナトリウム水溶液、水およびブラインで洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで洗浄し、乾燥するまで蒸発して標題化合物 (3. 3 g) を得た。m/z [ESMS] : 367. 2 [M+H]<sup>+</sup>

#### 【0044】

記載12: 2-[2-tert-ブチル-5-(4-ヒドロキシ-3-ニトロフェニル)-3H-イミダゾール-4-イル]-6-メチルピリジン (D12)  
【化18】



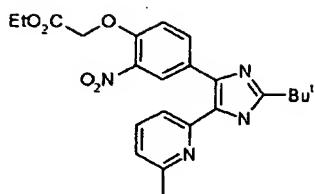
D11 (1. 07 g、2. 9 mmol) を乾燥DMF (15 ml) 中に溶解した。塩化リチウム (370 mg、8. 8 mmol) を加え、混合物をアルゴン雰囲気下一晩160℃に加熱した。冷却して全ての揮発性物質を減圧下で除去し、残渣を塩化アンモニウムおよび酢酸エチル間で分配した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮し、標題化合物 (1. 0 g) を得た。m/z [ESMS] : 353. 2 [M+H]<sup>+</sup>

#### 【0045】

記載13: {4-[2-tert-ブチル-5-(6-メチルピリジン-2-

イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] - 2 - ニトロフェノキシ] - 酢酸エチルエステル

## 【化19】

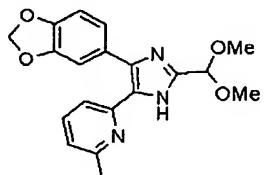


D12 (770 mg、2.2 mmol) を乾燥DMF (10 ml) 中に溶解した。プロモ酢酸エチル (486 μl、4.4 mmol) および炭酸カリウム (906 mg、6.6 mmol) を加え、混合物をアルゴン雰囲気下で 60 °C で一晩攪拌した。冷却して反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機相を乾燥 ( $MgSO_4$ ) し、減圧下で濃縮して残渣を 2 : 1 の酢酸エチル : ヘキサンで溶出するカラムクロマトグラフィーに付し、標題化合物 (465 mg) を得た。  
（465 mg） $m/z$  [ESMS] : 439.3 [ $M + H$ ]<sup>+</sup>

## 【0046】

実施例 1 : 2 - [5 - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - イル - 2 - (1, 1 - ジメトキシメチル) - 3 H - イミダゾール - 4 - イル] - 6 - メチルピリジン

## 【化20】

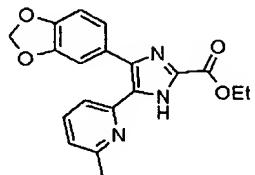


D1 (2 g、7.4 mmol) を *tert*-ブチルメチルエーテル (20 ml) 中に溶解し、グリオキサル 1, 1 - 酢酸ジメチル (*tert*-ブチルメチルエーテル中の 45% 溶液 2.6 ml) で処理した。メタノール (10 ml) 中の酢酸アンモニウム (1.49 g) を加え、反応物を室温で 3 時間攪拌した。反応物の pH を飽和炭酸ナトリウム溶液で pH 8 に調整した。反応混合物をジクロロメタン (100 ml) および水 (100 ml) 間で分配した。ジクロロメタン層を

分離し、乾燥 ( $MgSO_4$ ) し、減圧下で乾燥するまで蒸発して標題化合物 (2.4 g, 91%) を得た。 $^1H$ NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.53 (3 H, s)、3.43 (6 H, s)、5.53 (1 H, s)、5.99 (2 H, s)、6.84 (1 H, d, J = 8 Hz)、6.96 (1 H, d, J = 7 Hz)、7.10–7.13 (2 H, m)、7.32 (1 H, d, J = 8 Hz)、7.45 (1 H, t, J = 8 Hz)、NHは観察されなかった; m/z (API<sup>+</sup>): 354 (MH<sup>+</sup>)

## 【0047】

実施例2: 4-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-5-(6-メチル-ピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-カルボン酸エチルエステル  
【化21】

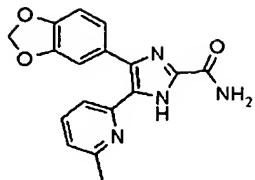


D1 (0.3 g, 1.1 mmol) およびグリオキシル酸エチル (トルエン中の50%溶液0.34 ml) から、実施例1の方法に従って調製した。溶出液として1:9:190のアンモニア:メタノール:ジクロロメタン溶液を使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより標題化合物を単離した (0.089 g, 23%)。 $^1H$ NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.44 (3 H, t, J = 7 Hz)、2.58 (3 H, s)、4.48 (2 H, q, J = 7 Hz)、6.01 (2 H, s)、6.85 (1 H, d, J = 8 Hz)、7.01 (1 H, d, J = 8 Hz)、7.09–7.13 (2 H, m)、7.33 (1 H, d, J = 8 Hz)、7.45 (1 H, t, J = 8 Hz)、NHは観察されなかつた; m/z (API<sup>+</sup>): 352 (MH<sup>+</sup>)

## 【0048】

実施例3: 4-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-5-(6-メチル-ピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-カルボン酸アミド

## 【化22】

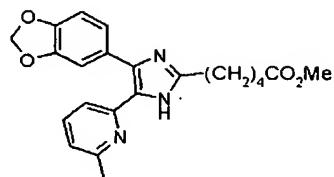


実施例2 (0.2 g、0.57 mmol) をメタノール (50 ml) 中に溶解した。アンモニアガスを飽和するまで溶液に通気した (15分)。反応フラスコを固定し、室温で7日間静置し、ついで、溶媒を減圧下で除去した。溶出液として酢酸エチルを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより標題化合物を単離した (0.053 g、29%)。<sup>1</sup> H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.55 (3H, s)、5.85 (1H, ブロード)、6.02 (3H, m)、6.88 (1H, d)、7.00–7.12 (3H, m)、7.28 (1H, d)、7.47 (1H, t)、11.25 (1H, ブロード)；m/z (API<sup>+</sup>) : 323 (MH<sup>+</sup>)

#### 【0049】

実施例4 : 5-[4-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ペニンタン酸メチルエステル

#### 【化23】



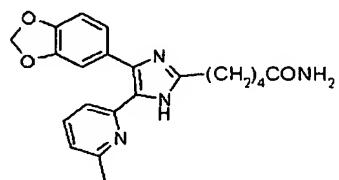
D1 (1.24 g、4.6 mmol) をtert-ブチルメチルエーテル (50 ml) 中に溶解し、アジピン酸セミアルデヒドメチルエステル (1 g、6.9 mmol) で処理した。メタノール (50 ml) 中の酢酸アンモニウム (3.55 g) を加え、反応物を18時間加熱還流した。冷却した反応物から減圧下で溶媒を除去し、残渣を水酸化ナトリウム (水中の2Mの溶液50 ml) およびジクロロメタン (100 ml) 間で分配した。ジクロロメタン層を分離し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、減圧下で溶媒を蒸発して乾燥させた。1:9:190のアンモニ

ア：メタノール：ジクロロメタン溶液を使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより標題化合物を単離した (1. 15 g、63%)。<sup>1</sup> H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1. 52 – 1. 90 (4 H, m)、2. 30 – 2. 40 (2 H, m)、2. 54 (3 H, s)、2. 80 (2 H, ブロード, J = 7 Hz)、3. 67 (3 H, s)、5. 99 (2 H, s)、6. 84 (1 H, d, J = 9 Hz)、6. 92 (1 H, d, J = 8 Hz)、7. 08 (1 H, s)、7. 11 (1 H, d, J = 8 Hz)、7. 29 (1 H, d, J = 8 Hz)、7. 40 (1 H, t, J = 8 Hz)、10. 17 (1 H, ブロード)；m/z (API<sup>+</sup>) : 394 (MH<sup>+</sup>)

#### 【0050】

実施例5：5-[4-ベンゾ[1, 3]ジオキソール-5-イル-5-(6-メチル-ピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ペンタン酸アミド

#### 【化24】



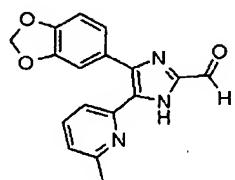
実施例4 (1 g、2.5 mmol) から実施例3の方法を使用して調製した。溶出液として1:9:190のアンモニア：メタノール：ジクロロメタン溶液を使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、5-[4-ベンゾ[1, 3]ジオキソール-5-イル-5-(6-メチル-ピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ペンタン酸アミドを単離した (0. 32 g、33%)。<sup>1</sup> H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1. 55 – 1. 73 (4 H, m)、2. 19 (2 H, t, J = 7 Hz)、2. 46 (3 H, s)、2. 76 (2 H, t, J = 7 Hz)、5. 46 (1 H, ブロード)、5. 99 (2 H, s)、6. 32 (1 H, ブロード)、6. 83 (1 H, d, J = 8 Hz)、6. 95 (1 H, d, J = 7 Hz)、7. 07 (1 H, s)、7. 09 (1 H, d, J = 8 Hz)、7. 30 (1 H, d, J = 8 Hz)、7. 43 (1 H, t, J = 8 Hz)

$z$ )、NHは観察できなかった $\nu_{\text{ed}}$  ;  $m/z$  (A P I $^+$ ) : 379 (M H $^+$ )

【0051】

実施例6：4-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-5-(6-メチル-ピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2カルボキシアルデヒド

【化25】

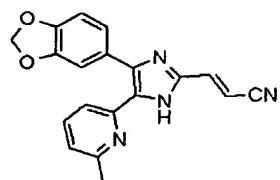


実施例1 (0.3 g、0.85 mmol) を塩酸 (水中の2M溶液20ml) に溶解し、3時間加熱還流した。冷却した溶液を飽和重炭酸ナトリウムで中和し、生成物をジクロロメタン中に抽出した。ジクロロメタン溶液を乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、減圧下で溶媒を蒸発することにより標題化合物を単離した (0.22 g、84%)。<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.53 (3H, s)、6.03 (2H, broad)、6.89 (1H, d, J = 8 Hz)、7.03 - 7.15 (4H, m)、7.37 (1H, d, J = 8 Hz)、7.50 (1H, t, J = 8 Hz)、9.76 (1H, s) ;  $m/z$  (A P I $^+$ ) : 308 (M H $^+$ )

【0052】

実施例7：3-[4-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-5-(6-メチル-ピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-アクリロニトリル

【化26】



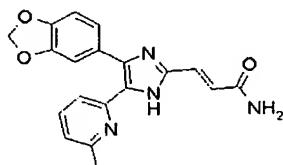
実施例6 (0.76 g、2.47 mmol) をジクロロメタン (100 ml) 中に溶解した。シアノメチルトリフェニルホスホニウムクロライド (0.826

g、2.47mmol)を、ついで、ジイソプロピルエチルアミン(0.85m l、48.7mmol)を加えた。反応混合物を室温で3時間攪拌し、ついで水(200ml)およびジクロロメタン(100ml)間で分割した。ジクロロメタン層を分離し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、減圧下で蒸発させて乾燥し、溶出液として1:9:190のアンモニア:メタノール:ジクロロメタン溶液を使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、3-[4-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-5-(6-メチル-ピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]アクリロニトリル単離した(0.33g、41%)。m/z(API<sup>+</sup>):331(MH<sup>+</sup>)

## 【0053】

実施例8:(E)-3-[4-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-5-(6-メチル-ピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-アクリルアミド

## 【化27】

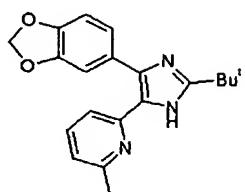


実施例7(0.22g、0.67mmol)をtert-ブタノール(50ml)中に溶解し、水酸化カリウム(0.112g、2mmol)で処理した。反応混合物を18時間加熱還流し、ついで溶媒を減圧下で除去した。溶出液として酢酸エチルを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより標題化合物を単離した(0.03g、13%)。<sup>1</sup>HNMR(250MHz、CDCl<sub>3</sub>)δ:2.60(3H, s)、5.68(1H, ブロード)、5.90(1H, d, J=13Hz)、5.99(2H, s)、6.29(1H, ブロード)、6.83(1H, d, J=8Hz)、6.93(1H, d, J=13Hz)、6.97(1H, d, J=8Hz)、7.12(1H, d, J=8Hz)、7.33(1H, d, J=8Hz)、7.40-7.72(3H, m);m/z(API<sup>+</sup>):349(MH<sup>+</sup>)

[0 0 5 4]

実施例9：2-(5-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル)-2-t<sub>r</sub>  
t-ブチル-3H-イミダゾール-4-イル)-6-メチルピリジン

【化 2 8】

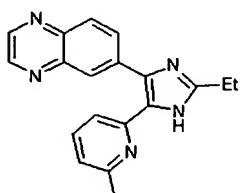


D<sub>1</sub> (269 mg, 1 mmol) およびピバルアルデヒド (129 mg, 1.5 mmol) から、実施例4に記載のように調製し、白色泡沫体として単離し、ついで溶出液として60~80℃の石油エーテル中の酢酸エチルを使用するクロマトグラフィーに付して標題化合物を調製した (280 mg, 83%)。:<sup>1</sup> H NMR (塩酸塩, 250 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1.32 (9H, s)、2.48 (3H, s)、5.79 (2H, s)、6.686.78 (3H, m)、7.19 (1H, d, J = 8 Hz)、7.33 (2H, d, J = 8 Hz)、7.75 (1H, t, J = 8 Hz) ; m/z (API<sup>+</sup>) : 336 (MH<sup>+</sup>)

[0 0 5 5]

実施例10：6-[2-エチル-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-4-イル]-キノキサリン

〔化29〕



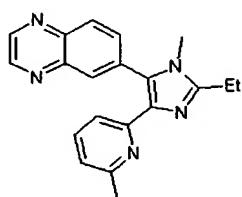
D<sub>2</sub> (5 g、1.71 mmol) を酢酸 (50 ml) 中に溶解し、酢酸アンモニウム (2.64 g、34.3 mmol) およびプロピオンアルデヒド (0.12 ml、1.71 mmol) で処理し、100℃で30分間加熱した。冷却した反応混合物のpHを2Mの水酸化ナトリウム水溶液で、0℃でpH 8に調整した。有機生成物をジクロロメタン (2×100 ml) に抽出し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)

) し、減圧下で蒸発して乾燥した;  $m/z$  (API<sup>+</sup>) : 332 (MH<sup>+</sup>)。粗2-エチル-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-4-キノキサリン-6-イル-イミダゾール-1-オール (518 mg, 1.56 mmol) をDMF中に溶解し、亜リン酸トリエチル (0.83 ml, 4.68 mmol) で処理し、130°Cで5時間攪拌した。DMFを減圧下で除去し、生成物を酢酸エチル (100 ml) および水 (100 ml) 間で分配した。有機生成物を乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、減圧下で蒸発して乾燥した。ジクロロメタン中の5%メタノールで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより標題化合物を精製した (300 mg, 56%) ; <sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.42 (3H, t, J = 7.5 Hz)、2.56 (3H, s)、2.89 (2H, q, J = 7.5 Hz)、6.99 (1H, d, J = 7.5 Hz)、7.39-7.48 (2H, m)、8.12 (2H, s)、8.40 (1H, s)、8.82-8.85 (2H, m)、NHは観察されなかった;  $m/z$  (API<sup>+</sup>) : 316 (MH<sup>+</sup>)。

## 【0056】

実施例11: 6-[2-エチル-3-メチル-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-キノキサリン

## 【化30】



実施例10 (100 mg, 0.32 mmol) を0°Cに冷却した乾燥テトラヒドロフラン (50 ml) 中に溶解し、ビス(トリメチルシリル)アミドナトリウム (0.35 ml, 0.35 mmol) で処理し、この温度で15分間攪拌し、ついでヨウドメタン (30 μl, 0.48 mmol) を添加した。反応混合物を周囲温度で1時間攪拌し、ついで生成物を水で希釈し、ジクロロメタン (2×100 ml) に抽出した。有機生成物を乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、減圧下で乾燥するまで蒸発した (55 mg, 52%) ; <sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  : 1. 26 - 1. 29 (3H, m)、2. 15 (3H, s)、7. 73 (2H, q,  $J$  = 7. 5 Hz)、3. 38 (3H, s)、6. 74 (1H, d,  $J$  = 7. 5 Hz)、7. 17 - 7. 28 (2H, m)、7. 63 - 7. 68 (1H, m)、7. 92 - 7. 97 (2H, m)、8. 72 (2H, s) ;  $m/z$  (API<sup>+</sup>) : 330 ( $MH^+$ )。

## 【0057】

実施例12：6-[2-イソプロピル-5-(6-メチル-ピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-4-イル]-キノキサリン

## 【化31】

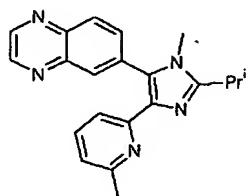


D2およびイソブチルアルデヒドから実施例10の方法に従って調製した。<sup>1</sup>  
 $^1\text{H}$ NMR (250MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1. 38 - 1. 41 (6H, m)、2. 50 (3H, s)、3. 18 (1H, m)、7. 35 (1H, d,  $J$  = 7. 5 Hz)、7. 30 - 7. 45 (2H, m)、8. 13 (2H, s)、8. 40 (1H, s)、8. 81 - 8. 84 (2H, m)、NHは観察されなかった ;  $m/z$  (API<sup>+</sup>) : 330 ( $MH^+$ )

## 【0058】

実施例13：6-[2-イソプロピル-3-メチル-5-(6-メチル-ピリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-キノキサリン

## 【化32】



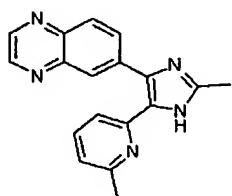
実施例12から実施例11の方法に従って調製した。<sup>1</sup>  
 $^1\text{H}$ NMR (250MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1. 31 (6H,  $J$  = 7. 5 Hz)、2. 12 (3H, s)

)、3.42(3H, s)、3.02(1H, m)、6.74(1H, t, J = 5Hz)、7.28-7.29(2H, m)、7.65-7.69(1H, m)、7.92-7.98(2H, m)、8.73(2H, s); m/z (API<sup>+</sup>) : 334(MH<sup>+</sup>)

## 【0059】

実施例14: 6-[2-メチル-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-4-イル]-キノキサリン

## 【化33】

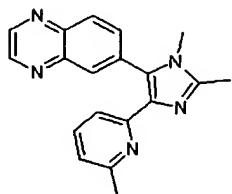


D2およびアセトアルデヒドから実施例10の方法に従って調製した。<sup>1</sup>H NMR (250MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.67(3H, s)、2.81(3H, s)、7.49(2H, t, J = 8.0Hz)、7.86-8.00(2H, m)、8.24(1H, d, J = 8.75Hz)、8.37(1H, s)、8.99(2H, s)、NHは観察されなかった; m/z (API<sup>+</sup>) : 302(MH<sup>+</sup>)

## 【0060】

実施例15: 6-[2,3ジメチル-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-キノキサリン

## 【化34】



実施例14から実施例11の方法に従って調製した。<sup>1</sup>H NMR (250MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.32(3H, s)、2.57(3H, s)、3.52(3H, s)、6.89(1H, d, J = 7.5Hz)、7.28(1H, s)

、 7. 36 - 7. 45 (1 H, m) 、 7. 79 - 7. 83 (1 H, m) 、 8. 11 (2 H, d, J = 10 Hz) 、 8. 89 (2 H, s) ; m/z (API<sup>+</sup>) : 316 (MH<sup>+</sup>)

## 【0061】

実施例16：6-[2-tert-ブチル-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-4-イル]-キノキサリン

## 【化35】

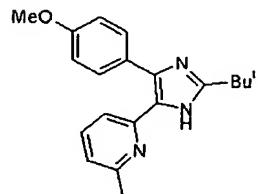


D2およびピバルアルデヒドから実施例10の方法に従って調製した。<sup>1</sup>H NMR (250 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.43 (9 H, s) 、 2.78 (3 H, s) 、 6.97 (1 H, d, J = 7.5 Hz) 、 7.31 (1 H, s) 、 7.42 (1 H, t, J = 7.5 Hz) 、 8.09 8.18 (2 H, m) 、 8.40 (1 H, s) 、 8.82 8.87 (2 H, m) 、 NHは観察されなかった；m/z [ESMS] : 344.2 [M+H]<sup>+</sup>

## 【0062】

実施例17：2-[tert-ブチル-5-(4-メトキシフェニル)-1H-イミダゾール-4-イル]-6-メチルピリジン

## 【化36】



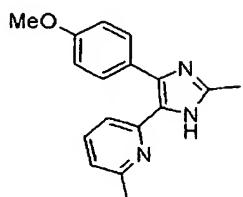
D3およびピバルアルデヒドから実施例4の方法に従って調製した。<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.41 (9 H, s) 、 2.42 (3 H, s) 、 3.84 (3 H, s) 、 6.91 (3 H, m) 、 7.17 (1 H, d) 、 7.42 (1 H, t) 、 7.51 (2 H, m) 、 NHは観察されなかった；m/z

$z$  (A P I<sup>+</sup>) 322 (M H<sup>+</sup>)

【0063】

実施例18：2-[メチル-5-(4-メトキシフェニル)-3H-イミダゾール-4-イル]-6-メチルピリジン

【化37】

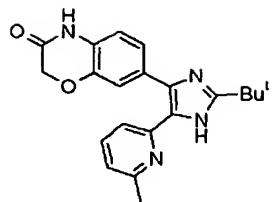


D3 (250 mg、0.1 mmol) を t e r t -ブチルメチルエーテル (20 ml) およびメタノール (5 ml) 中に溶解した。アセトアルデヒド (2 ml) を加え、混合物を一晩加熱還流した。さらに、アセトアルデヒド (3 × 1 ml) を 2、4 および 6 時間で加えた。冷却して、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、続いて重炭酸ナトリウム水溶液、水およびブラインで洗浄した。有機相を乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、減圧下で濃縮して茶色油を得、ジクロロメタン中の 5% メタノールで溶出するシリカゲル乾燥フラッシュクロマトグラフィーに付し、淡黄色油を得た。<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.43 (3 H, s)、2.51 (3 H, s)、3.84 (3 H, s)、6.92 (3 H, m)、7.27 (1 H, d)、7.38 (1 H, t)、7.52 (2 H, m)、NHは観察されなかった； $m/z$  (A P I<sup>+</sup>) 322 (M H<sup>+</sup>)

【0064】

実施例19：7-[2-tert-ブチル-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-4-イル]-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン

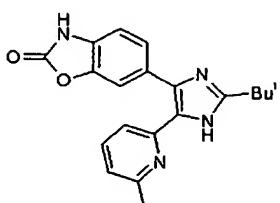
【化38】



乾燥DMF (0.5 ml) 中のD4 (30 mg、0.084 mmol, 1.0当量) の溶液に、アルゴン雰囲気下、室温でクロロアセチルクロライド (10 mg、0.092 mmol, 7.5 μl, 1.1当量) を加えた。炭酸カリウム (46 mg、0.334 mmol, 4.0当量) を加え、得られた混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を水 (10 ml) で希釈し、EtOAc (2×10 ml) で抽出した。有機溶液を水およびブライン (各々20 ml) で洗浄し、ついで乾燥 ( $MgSO_4$ ) し、溶媒を除去した。9:1のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH + 1% Et<sub>3</sub>Nで溶出するシリカフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して灰白色固体として標題化合物を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz; DMSO-d<sup>6</sup>) δ: 1.52 (9 H, s)、2.67 (3 H, s)、4.63 (2 H, s)、6.98 (1 H, d)、7.11 (1 H, d)、7.22 (1 H, s)、7.28 (1 H, d)、7.37 (1 H, d)、7.80 (1 H, t)、10.98 (1 H, ブロード)，NHは観察されなかった；m/z [ESMS]: 363.2 [M+H]<sup>+</sup>

## 【0065】

実施例20: 6-[2-tert-butyl-5-(6-methylpyridin-2-イル)-1H-イミダゾール-4-イル]-3H-ベンゾキサゾール-2-オン  
【化39】



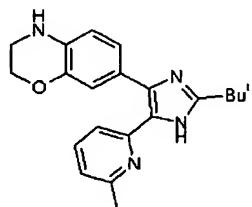
無水DMF (1.1 ml) 中のD4 (40 mg、0.111 mmol, 1.0当量) および1,1'-カルボニルジイミダゾール (20 mg、0.123 mm

o l、1. 1当量) の搅拌溶液に、アルゴン雰囲気下、室温でトリエチルアミン (56 mg、77  $\mu$  l、5. 0当量) を滴下した。得られた混合物を室温で16時間搅拌し、ついで、水 (10 ml) で希积した。混合物を EtOAc (2 × 10 ml) で抽出し、有機溶液を水およびブライン (各々 20 ml) で洗净し、ついで乾燥 ( $MgSO_4$ ) し、溶媒を除去した。25 : 1のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : MeOH + 1% Et<sub>3</sub>Nで溶出するシリカフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して灰白色固体として標題化合物を得た。<sup>1</sup>H NMR (250 MHz; CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 1.34 (9H, s)、2.41 (3H, s)、6.94 (1H, d)、7.11–7.07 (2H, m)、7.14 (1H, d)、7.18 (1H, s)、7.46 (1H, t)、NHは観察されなかった; m/z [ESMS] : 349.2 [M+H]<sup>+</sup>

## 【0066】

実施例 21 : 7-[2-tert-ブチル-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-4-イル]-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン

## 【化40】



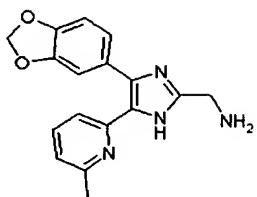
無水THF (0.75 ml) 中の実施例 19 (19 mg、0.052 mmol、1.0当量) の溶液にアルゴン雰囲気下、室温で LiAlH<sub>4</sub> 溶液 (エーテル中の1M溶液 262  $\mu$  l、262 mmol、5.0当量) を加えた。気泡を水素の放出として観察し、得られた橙色の混合物を室温で5時間搅拌した。メタノール (1 ml) を加え、反応混合物を飽和酒石酸ナトリウムカリウム溶液 (30 ml) および EtOAc (30 ml) と共に2時間激しく搅拌した。層を分離し、有機層を水およびブライン (各々 30 ml) で洗净し、乾燥 ( $MgSO_4$ ) し、溶媒を除去した。9 : 1のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : MeOH + 1% Et<sub>3</sub>Nで溶出するシ

リカフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、灰白色固体として標題化合物を得た。<sup>1</sup> H NMR (250 MHz; CD<sub>3</sub>OD) δ: 1.33 (9H, s), 2.44 (3H, s), 3.24 (2H, t), 4.07 (2H, t), 6.48 (1H, d), 6.68–6.64 (2H, m), 6.99 (1H, d), 7.09 (1H, d), 7.44 (1H, t)、NHは観察できなかった; m/z [ESMS]: 349.3 [M+H]<sup>+</sup>

## 【0067】

実施例22: 2-[4-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-メチルアミン

## 【化41】



D-1および(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-1*S*-イソインドール-2-イル)-アセトアルデヒドから実施例4の方法に従って調製した2-[4-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル-メチル]-イソインドール-1,3-ジオン(3g)をエタノール(200ml)中に溶解し、ヒドラジン-水和物(2ml)で処理した。反応物を4時間加熱還流し、冷却し、アセトンで処理して、過剰のヒドラジンでクエンチし、乾燥するまで蒸発した。ついで、残渣を2Mの塩酸中に溶かし、pH8に中和し、ジクロロメタンで抽出した。合した有機層を乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、減圧下で濃縮し、残渣を90:9:1のジクロロメタン、メタノール、0.88アンモニアで溶出するシリカゲル乾燥フラッシュクロマトグラフィーに付し、灰白色固体として標題化合物を得た。<sup>1</sup> H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.53 (3H, s), 4.05 (2H, s), 5.99 (2H, s), 6.83 (1H, d, J=6 Hz), 6.94 (1H, d, J=7 Hz), 7.08 (2H, m), 7.28 (1H, d, J=10 Hz), 7.4

1 (1 H, d, J = 7 Hz)、NHは観察されなかった; m/z (A P I +) 309

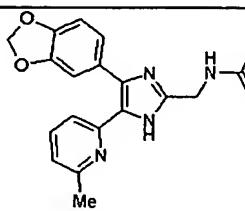
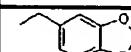
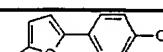
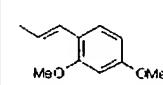
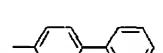
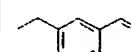
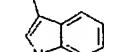
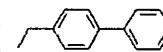
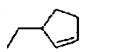
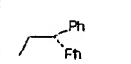
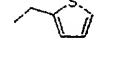
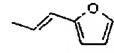
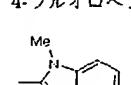
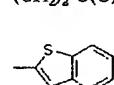
### 【0068】

#### 実施例23～70

1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (35 ml 中 700 mg) および実施例22 (35 ml 中 1.078 g) の貯蔵溶液をDMF中に調製した。過剰のN-シクロヘキシルカルボジイミド、N-メチルポリスチレンをR o b b i n s F 1 e x C h e m 反応ブロックに、浅い96ウェルプレートを介して加えた。1-ヒドロキシベンゾトリアゾール溶液 (3 ml、0.075 mmol) を各々のウェルに加え、ついで実施例22 (0.5 ml、0.05 mmol) 溶液を加えた。ついで、酸 (0.5 ml のDMF中 0.1 mmol) を各々のウェルに加え、ブロックをシールし、60分間振動させた。ついで、樹脂結合イソシアネートを加え、続けて18時間振動させ、ついでアンバーライト (A m b e r l y t e) IRA-93を添加し、さらに18時間振動させた。ついで、各々のウェルを濾過し、減圧下で濃縮して結合生成物を得た。

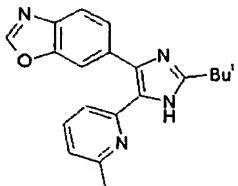
### 【0069】

#### 【表1】

					
実施例	R	m/z (API+)	実施例	R	m/z (API+)
23		471	47		514
24	4-メトキシベンジル	456	48	3-チオフェニル	419
25	4-ジメチルアミノベンジル	471	49	2-メトキシ-4-チオメチルフェニル	490
26	n-プロピル	379	50	6-メチル-ビリジン-3-イル	428
27	n-ヘプチル	436	51	6-クロロ-ビリジン-3-イル	449
28	4ニトロベンジル	472	52	2,6-ジメトキシ ビリジン-3-イル	474
29	シンナミル	489	53	2-ナフチル	484
30		500	54		490
31	-CH <sub>2</sub> OPh	443	55	3-ブロモフェニル	492
32	シクロヘキシリル	419	56	2-キノリル	464
	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Ph	456	57	2-ビラジニル	415
34	ベンジル	427	58	4-ビリジル	414
35		478	59		466
36		504	60		417
37		518	61		433
38	3-クロロベンジル	462	62		429
39	4-フルオロベンジル	445	63	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -C(O)Ph	469
40		467	64		469
41	4-フェノキシフェニル	506	65	-CH <sub>2</sub> SPh	460
42	4-ベンジルフェニル	518	66	4-メトキシフェニル	443
43	4-アセチルフェニル	455	67	ベンゾフラン-2-イル	453
44	3-ニトロフェニル	458	68	4-トリフルオロメチルフェニル	481
45	4-ニトロフェニル	458	69	ピペロニル	457
46	3,5-ジクロロフェニル	482	70	4-n-ベンチルオキシフェニル	500

実施例71：6-[2-tert-ブチル-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-4-イル]-1ベンゾキサゾール

【化42】

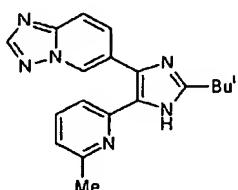


1-ベンゾオキサゾール-6-イル-2-(6-メチルピリジン-2-イル)-エタン-1, 2-ジオン2-オキシム(スキーム1に記載のオキシイミノ経路を介して調製した)およびピバルアルデヒドから実施例10の方法に従って調製した。<sup>1</sup>H NMR(250MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.40(9H, s), 2.40(3H, s), 6.94(1H, d, J=8Hz), 7.19(1H, d, J=8Hz), 7.62(1H, t, J=8Hz), 7.65(1H, dd, J=8および1Hz), 7.89(1H, s), 8.10(1H, s), 11.06(1H, ブロード), NHは観察されなかった; m/z [API]: 333.1 [M+H]<sup>+</sup>

【0071】

実施例72：6-[2-tert-ブチル-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-4-イル]-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン

【化43】



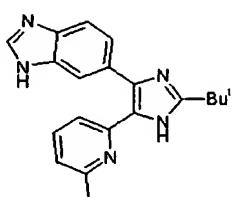
1-(6-メチルピリジン-2-イル)-2-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル-エタン-1, 2-ジオン(D10)およびピバルデヒドから実施例4の方法に従って調製した。<sup>1</sup>H NMR(250MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.36(9H, s), 2.35(3H, s), 7.02(1H,

d)、7.17(1H, d)、7.51(1H, t)、7.78(2H, s)、8.38(1H, s)、8.91(1H, s)、NHは観察されなかった；m/z [CIMS] : 333 [M+H]<sup>+</sup>

### 【0072】

実施例73：6-[2-tert-ブチル-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-4-イル]-1H-ベンズイミダゾール

### 【化44】



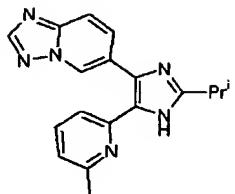
無水1,4-ジオキサン(70ml)中の1-および3-ベンジル-5-[2-tert-ブチル-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-ベンズイミダゾール(スキーム1に記載のジケトン経路を介して調製した)(1.53g、3.63mmol、1.0当量)の混合物の攪拌溶液に、アルゴン雰囲気下室温でナトリウムナフタレン(THF中の0.4M溶液91ml、36.3mmol、10.0当量)を滴下した。得られた褐色混合物をアルゴン雰囲気下でさらに16時間攪拌し、ついで空気に20分間開放し、水および酢酸エチル間で分配した。有機相を水、ブラインで洗浄し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、黄色固体に濃縮した。固体を40~60ペトロールでトリチュレーションしてナフタレンのはとんどを除去し、ついでEtOAc→20%MeOH-EtOAcで溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。黄色固体(0.780g、65%)として標題化合物を得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.49(9H, s)、2.52(3H, s)、6.90(1H, d)、7.23(1H, d)、7.32(1H, t)、7.41(1H, d)、7.62(1H, ブロード)、7.87(1H, s)、7.98(1H, ブロード)、NHは観察されなかった；m/z [ESMS] : 332.2 [M+H]<sup>+</sup>

### 【0073】

実施例74：6-[2-イソプロピル-5-(6-メチルピリジン-2-イル

) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] - [1, 2, 4] - トリアゾロ - [1, 5 - a] ピリジン

【化45】



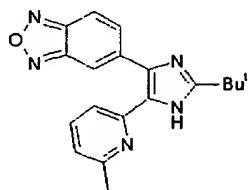
D10およびイソブチルアルデヒドから実施例4の方法に従って調製した。<sup>1</sup>

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.31 (6 H, d)、2.42 (3 H, s)、3.12 (1 H, h)、7.01 (1 H, d)、7.22 (1 H, d)、7.49 (1 H, t)、7.76 (1 H, d)、7.81 (1 H, d)、8.36 (1 H, s)、8.91 (1 H, s)、NHは観察されなかった; m/z [ESMS]: 319 [M+H]<sup>+</sup>

【0074】

実施例75: 5 - [2 - tert - ブチル - 5 - (6 - メチルピリジン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] - ベンゾ [1, 2, 5] オキサジアゾール

【化46】



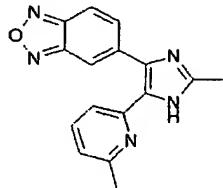
1 - ベンゾ [1, 2, 5] オキサジアゾール - 5 - イル - 2 - (6 - メチルピリジン - 2 - イル) - エタン - 1, 2 - ジオン 2 - オキシム (スキーム 1 に説明した経路に従って調製した) およびピバルアルデヒドから、実施例10の方法に従って調製した。<sup>1</sup> <sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.59 (9 H, s)、2.52 (3 H, s)、7.02 (1 H, d)、7.27 (1 H, d)、7.48 (1 H, t)、7.76 (1 H, dd)、7.82 (1 H, dd)、8.11 (1 H, t)、NHは観察されなかった; m/z [APCIMS]: 3

34. 2 [M+H]<sup>+</sup>, 332. 1 [M-H]<sup>-</sup>

【0075】

実施例76: 5-[2-メチル-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-4-イル]-ベンゾ[1, 2, 5]オキサジアゾール

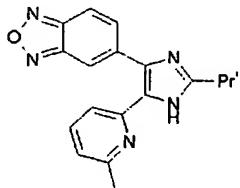
【化47】



1-ベンゾ[1, 2, 5]オキサジアゾール-5-イル-2-(6-メチルピリジン-2-イル)-エタン-1, 2-ジオン2-オキシム（スキーム1で説明した経路に従って調製した）およびアセトアルデヒドから実施例10の方法に従って調製した。<sup>1</sup> H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.54 (3 H, s)、2.58 (3 H, s)、7.04 (1 H, d)、7.30 (1 H, d)、7.49 (1 H, t)、7.76 (1 H, dd)、7.83 (1 H, dd)、8.11 (1 H, s)、NHは観察されなかった；m/z [APCIMS]: 292.1 [M+H]<sup>+</sup>, 290.1 [M-H]<sup>-</sup>

【0076】

実施例77: 5-[2-イソプロピル-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-4-イル]-ベンゾ[1, 2, 5]オキサジアゾール  
【化48】



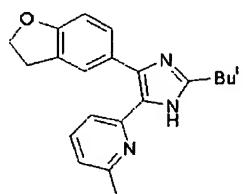
1-ベンゾ[1, 2, 5]オキサジアゾール-5-イル-2-(6-メチルピリジン-2-イル)-エタン-1, 2-ジオン2-オキシム（スキーム1に説明した経路に従って調製した）およびイソブチルアルデヒドから実施例10の方法に従って調製した。<sup>1</sup> H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.40 (6

H, s)、2.54 (3 H, s)、3.12 (1 H, h)、7.04 (1 H, d)、7.28 (1 H, d)、7.49 (1 H, t)、7.76 (1 H, dd)、7.83 (1 H, dd)、8.11 (1 H, t)、NHは観察されなかった; m/z [APCIMS] : 320.2 [M+H]<sup>+</sup>、318.1 [M-H]<sup>-</sup>

## 【0077】

実施例78: 2-[2-tert-ブチル-5-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-6-メチルピリジン

## 【化49】

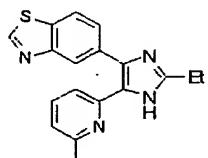


1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-2-(6-メチルピリジン-2-イル)-エタン-1,2-ジオン (スキーム1に説明した経路に従って調製した) およびピバルアルデヒドから実施例4の方法に従って調製した。<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.43 (9 H, s)、2.48 (3 H, s)、3.22 (2 H, t)、4.60 (2 H, t)、6.77 (1 H, d)、6.88 (1 H, d)、7.24 (1 H, d)、7.33 (2 H, m)、7.48 (1 H, s)、NHは観察されなかった; m/z [APCIMS] : 334.3 [M+H]<sup>+</sup>, 332.2 [M-H]<sup>-</sup>

## 【0078】

実施例79: 5-[2-エチル-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-4-イル]-ベンゾチアゾール

## 【化50】



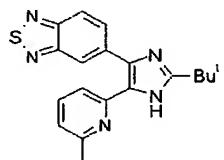
1-ベンゾチアゾール-5-イル-2-(6-メチルピリジン-2-イル)-

エタン-1, 2-ジオン2-オキシム（スキーム1に説明した経路に従って調製した）から実施例10の方法に従って調製した。<sup>1</sup> H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1. 34 (3H, t)、2. 51 (3H, s)、2. 83 (2H, q)、6. 98 (1H, d)、7. 24 - 7. 40 (2H, m)、7. 77 (1H, dd)、7. 99 (1H, d)、8. 38 (1H, d)、9. 01 (1H, s)、NHは観察されなかった；m/z (API<sup>+</sup>) : 321. 1 (MH<sup>+</sup>)

## 【0079】

実施例80：5-[2-tert-ブチル-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-4-イル]-ベンゾ[1, 2, 5]チアジアゾール

## 【化51】

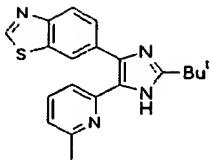


1-ベンゾ[1, 2, 5]チアジアゾール-5-イル-2-(6-メチルピリジン-2-イル)-エタン-1, 2-ジオンオキシム（スキーム1に説明した経路に従って調製した）およびピバルアルデヒドから実施例4の方法に従って調製した。<sup>1</sup> H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1. 21 (9H, s)、2. 24 (3H, s)、6. 91 (1H, d)、7. 21 (1H, d)、7. 39 (1H, t)、7. 85 - 7. 90 (2H, m)、8. 20 (1H, s)、11. 80 (1H, ブロード)；m/z (API<sup>+</sup>) : 350. 2 (MH<sup>+</sup>)

## 【0080】

実施例81：6-[2-tert-ブチル-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-4-イル]-ベンゾチアゾール

## 【化52】

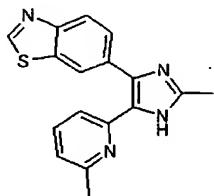


1-ベンゾチアゾール-5-イル-2-(6-メチルピリジン-2-イル)-エタン-1, 2-ジオン2-オキシム(スキーム1に記載の方法に従って調製した)およびピバルアルデヒドから実施例10記載の方法に従って調製した。<sup>1</sup>H NMR(250MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.39(9H, s), 2.38(3H, s), 6.94(1H, d, J=7.5Hz), 7.20(1H, d, J=7.5Hz), 7.40(1H, t, J=7.5Hz), 7.75(1H, dd, J=8.5および1.5Hz), 8.10(1H, d, J=8.5Hz), 8.30(1H, d, J=1.5Hz), 9.00(1H, s), 11.29(1, ブロード); m/z (API<sup>+</sup>): 349.2(MH<sup>+</sup>)

### 【0081】

実施例82: 6-[2-メチル-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-4-イル]-1-ベンゾチアゾール

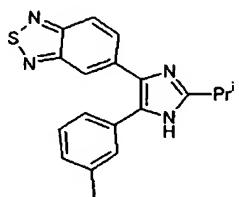
### 【化53】



1-ベンゾチアゾール-5-イル-2-(6-メチルピリジン-2-イル)-エタン-1, 2-ジオン2-オキシム(スキーム1に説明した経路に従って調製した)およびアセトアルデヒドから実施例10の方法に従って調製した。<sup>1</sup>H NMR(250MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.50(3H, s), 2.54(3H, s), 6.97(1H, d), 7.25-7.28(1H, m), 7.40(1H, t), 7.77(1H, dd), 8.12(1H, d), 8.27(1H, d), 9.01(1H, s), NHは観察されなかった; m/z (API<sup>+</sup>): 307.1(MH<sup>+</sup>)

## 【0082】

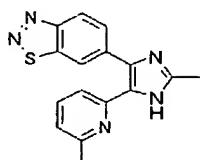
実施例83：5-[2-イソプロピル-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-4-イル]-ベンゾ[1,2,5]チアジアゾール  
【化54】



1-ベンゾ[1,2,5]チアジアゾール-5-イル-2-(6-メチルピリジン-2-イル)-エタン-1,2-ジオン2-オキシム(スキーム1に説明した経路に従って調製した)およびイソブチルアルデヒドから調製した。<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.29 (6 H, d), 2.37 (3 H, s), 3.06-3.23 (1 H, m), 7.00 (1 H, d), 7.31 (1 H, d, ), 7.47 (1 H, t), 7.92-8.04 (2 H, m), 8.27 (1 H, s), 11.89 (1 H, ブロード); m/z (API<sup>+</sup>): 335, 43 (MH<sup>+</sup>)

## 【0083】

実施例84：6-[2-メチル-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-4-イル]-ベンゾ[1,2,3]チアジアゾール  
【化55】



1-ベンゾ[1,2,3]チアジアゾール-6-イル-2-(6-メチルピリジン-2-イル)-エタン-1,2-ジオン2-オキシム(スキーム1に説明した経路に従って調製した)およびアセトアルデヒドから調製した。<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.54 (3 H, s), 2.57 (3 H, s), 7.02 (1 H, d, J = 8 Hz), 7.24-7.65 (1 H, m), 7

. 47 (1H, t, J = 8 Hz)、7.91 (1H, dd, J = 8.5 および 1 Hz)、8.41 (1H, d, J = 1 Hz)、8.59 (1H, d, J = 8.5 Hz)、NHは観察されなかった; m/z (A P I<sup>+</sup>) : 308.1 (M H<sup>+</sup>)

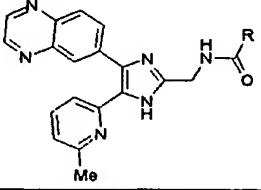
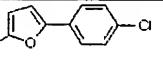
【0084】

実施例 85 ~ 120

2-[5-(6-メチルピリジン-2-イル)-4-キノキサリン-6-イル-1H-イミダゾール-2-イル]-メチルアミンから実施例 23 ~ 70 の方法に従って調製した。

【0085】

【表2】

					
実施例	R	m/z (API*)	実施例	R	m/z (API*)
85		425	103	4-メトキシフェニル	451
86	ベンジル	435	104	4-アセチルフェニル	463
87	3-クロロベンジル	470	105	4-triフルオロフェニル	489
88	4-フルオロベンジル	453	106	2-メトキシ-4-メチルスルファニルフェニル	497
89	4-メトキシベンジル	465	107	4-n-ベンチルオキシフェニル	507
90	- $(\text{CH}_2)_3\text{-Ph}$	463	108	3-チオフェニル	427
91	4-ニトロベンジル	480	109	1-メチルインドール-2-イル	474
92	4-ジメチルアミノベンジル	478	110	ベンゾフラン-2-イル	461
93	シクロヘキシリル	427	111	ピラジン-2-イル	423
94	n-プロピル	387	112	6-クロロ-ピリジン-3-イル	456
95	- $\text{CH}_2\text{SPh}$	467	113	6-メチル-ピリジン-3-イル	436
96	シンナミル	447	114		522
97	n-ヘプチル	443	115	2-キノリル	521
98		441	116	3-メチルベンジル	472
99		479	117	4-t-ブチルフェニル	449
100		507	118	4-エチルフェニル	477
101	3-ブロモフェニル	501	119	2,3-ジメチルフェニル	449
102	4-フェノキシフェニル	513	120	2,6-ジメチルフェニル	449

## 【0086】

## 実施例121～165

2-[4-(4-メトキシフェニル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)  
-1H-イミダゾール-2-イル]-メチルアミンから実施例23～70の方法  
に従って調製した。

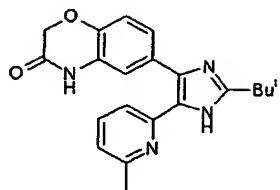
## 【表3】

実施例	R	m/z (API <sup>+</sup> )	実施例	R	m/z (API <sup>+</sup> )
121		403	144	4-tri フルオロフェニル	467
122	ベンジル	413	145	ナフチル	449
123	3-クロロベンジル	447	146	ピペロニル	443
124	4-フルオロベンジル	431	147	3-ニトロフェニル	444
125	4-メトキシベンジル	443	148	4-ニトロフェニル	444
126	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Ph	441	149	2-メトキシ-4-メチルスルファニルフェニル	475
127	4-ニトロベンジル	458	150	4-n-ベンチルオキシフェニル	485
128	4-ジメチルアミノベンジル	456	151	3-チオフェニル	405
129	シクロヘキシリル	405	152	1-メチルインドール-2-イル	452
130	n-プロピル	365	153	ベンゾフラン-2-イル	439
131	-CH <sub>2</sub> SPh	445	154	ピラジン-2-イル	401
132	シンナミル	425	155	6-クロロ-ピリジン-3-イル	434
133	n-ヘプチル	421	156	ピリジン-4-イル	400
134		419	157	ベンゾチオフェン-2-イル	455
135	インドール-3-イル	452	158	2,6-ジメトキシピリジン-3-イル	460
136		457	159		499
137		485	160	2-キノリル	450
138	3-プロモフェニル	478			
139	3,5-ジクロロフェニル	468	161	3-メチル-ベンジル	427
140	4-フェノキシフェニル	491	162	4-t-ブチルフェニル	455
141	4-メトキシフェニル	429	163	4-エチルフェニル	427
142	4-フェニルフェニル	475	164	2,3-ジメチルフェニル	427
143	4-アセチルフェニル	441	165	2,6-ジメチルフェニル	427

## 【0087】

実施例 166 : 6-[2-tert-ブチル-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-4-イル]-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン

## 【化56】

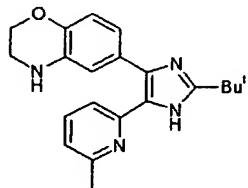


D13 (133 mg, 0.3 mmol) を酢酸 (2 ml) 中に溶解した。鉄の粉末 (339 mg, 6 mmol) を加え、混合物を2時間70°Cで激しく攪拌した。冷却して混合物をセライトを通して濾過し、酢酸エチルで洗浄した。ついで、溶液を蒸発させて乾燥し、残渣を重炭酸ナトリウムおよび酢酸エチル間で分配した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥するまで蒸発し、残渣を酢酸エチル中の5%のメタノールで溶出するシリカクロマトグラフィーに付して標題化合物を得た (73 mg)。<sup>1</sup> H NMR (250 MHz; DMSO-d<sup>6</sup>) NMRのタイムスケールでの回転が制限されているためにスペクトルは非常にプロードである δ : 1.37 (9H, s)、2.49 (3H, s)、4.57 (2H, s)、6.80-7.31 および 7.63-7.57 (6H, m)、10.70 (1H, プロード)、11.80 (1H, プロード) ; m/z [ESMS] : 363.3 [M+H]<sup>+</sup>

## 【0088】

実施例167: 6-[2-tert-ブチル-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-4-イル]-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン

## 【化57】



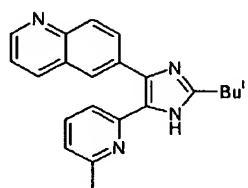
実施例166から実施例21の方法に従って調製した。<sup>1</sup> H NMR (250 MHz; DMSO-d<sup>6</sup>) NMRのタイムスケールでの回転が制限されているためにスペクトルは非常にプロードである δ : 1.33 (9H, s)、2.43 (

3 H, s)、3.25 (2 H, t)、4.10 (2 H, t)、6.80-6.45 (3 H, m)、7.00 (1 H, d)、7.09 (1 H, d)、7.50-7.41 (1 H, m)、NHは観察されなかった; m/z [ESMS] : 349.3 [M+H]<sup>+</sup>

## 【0089】

実施例168: 6-[2-tert-ブチル-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-4-イル]-キノリン

## 【化58】



1-(6-メチルピリジン-2-イル)-2-キノリン-6-イル-エタン-1,2-ジオン1-Oキシム(スキーム1に説明した経路に従って調製した)から調製した。<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.41 (9 H, s)、2.37 (3 H, s)、6.93 (1 H, d, J = 7.5 Hz)、7.21 (1 H, d, J = 8 Hz)、7.38-7.41 (2 H, m)、7.92 (1 H, dd, J = 9 および 2 Hz)、8.08 (1 H, d, J = 9 Hz)、8.16-8.18 (2 H, m)、8.88-8.91 (1 H, m)、11.41 (1 H, ブロード); m/z (API<sup>+</sup>): 343.3 (MH<sup>+</sup>)

## 【0090】

## 生物学的データ

本発明の化合物の生物活性は以下のアッセイを使用して評価できる:

## 【0091】

## s mad 3のALK5キナーゼリン酸化の評価法

ベーシック・フラッシュープレート(NENライフサイエンス)を、150ナノグラムの融合蛋白グルタチオン-S-転移酵素-s mad 3/100マイクロリットルのコーティングバッファーを含有する100マイクロリットルの0.1モルの重炭酸ナトリウム(pH 7.6)をピペット操作によりコートした。プレ

ートを覆い、室温で10～24時間インキュベートした。ついで、プレートを200マイクロリットルのコーティングバッファー（0.1モルの重炭酸ナトリウム）で2度洗浄し、2～4時間風乾させた。

リン酸化反応のために、各々のウェルに、50ミリモルのHEPESバッファー（pH 7.4）、5マイクロモルのMgCl<sub>2</sub>；1マイクロモルのCaCl<sub>2</sub>；1マイクロモルのジチオスレイトール；100マイクロモルのグアノシントリホスフェート；0.5マイクロCi／ウェルのガンマ<sup>33</sup>P-アデノシントリホスフェート（NENライフサイエンス）および400ナノグラムのALKのキナーゼドメインのN-末端で結合したグルタチオン-S-転移酵素の融合蛋白（GST-ALK5）を含有する90マイクロリッターを入れた。バックグラウンド総数は、いずれのGST-ALK5も添加せずに測定した。ALK5の阻害剤は、種々の化合物の存在下で酵素の活性を測定することにより評価した。プレートを30℃で3時間インキュベートした。インキュベーション後、アッセイバッファーを吸引により除去し、ウェルをリン酸緩衝化生理食塩水中の10ミリモルの冷ピロリン酸ナトリウム200マイクロリットルで3度洗浄した。最後の洗浄液を吸引し、プロットプレートを乾燥した。ついで、プレートをPackard Top Countで計数した。

### 【0092】

#### 蛍光異方性キナーゼ結合アッセイ

キナーゼ酵素、蛍光リガンドおよび可変濃度の試験化合物を、試験化合物の非存在下で、蛍光リガンドが有意に(>50%)酵素結合し、十分な濃度(>10×K<sub>i</sub>)の強力な阻害剤の存在下で、非結合蛍光リガンドの異方性が結合値とある程度異なるような条件下で熱力学的平衡に達するまで一緒にインキュベートする。

キナーゼ酵素の濃度は、好ましくは、 $\geq 1 \times K_i$ である。必要とされる蛍光リガンドの濃度は、使用される計測器および蛍光および物理化学特性に依存する。使用される濃度は、キナーゼ酵素の濃度よりも低くなければならず、キナーゼ酵素の濃度の半分よりも低いことが好ましい。典型的なプロトコルは：

全ての成分を最終組成が50mMのHEPES、pH 7.5、1mMのCHA

P S、1 mMのD T T、10 mMのM g C l<sub>2</sub>、2.5%のD M S Oのバッファーに溶かした。

A L K 5 酵素濃度：4 n M

蛍光リガンド濃度：1 n M

試験化合物濃度：0.1 n M～100 μ M

成分をL J L H E 3 8 4型Bブラックマイクロタイプレート中で、最終容量10 μ lで、平衡に達するまで(5～30分)インキュベートした。

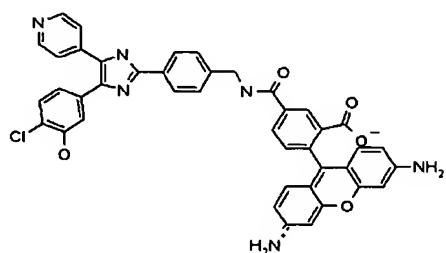
蛍光異方性はL J Lアクキュエストにて読み取った。

定義： $K_i$  = 阻害剤結合に対する解離定数

$K_f$  = 蛍光リガンド結合に対する解離定数

蛍光リガンドは以下の式：

### 【化59】



であり、これは5-[2-(4-アミノメチルフェニル)-5-ピリジン-4-イル-1H-イミダゾール-4-イル]-2-クロロフェノールおよびローダミングリーンから誘導される。

### 【0093】

マトリックスマークターの阻害：ノーザンプロットプロトコル

酵素アッセイにおける活性を確認するデータが以下のように得られた。

A 4 9 8腎臓の上皮の癌細胞系をA T C Cから得、10%ウシ胎児血清、ペニシリント(5ユニット/m l)およびストレプトマイシン(5n g/m l)を捕捉したE M E M培地で成長させた。A 4 9 8細胞を100 mm皿中で略集密にまで成長させ、24時間血清飢餓させ、4時間化合物で予備処理し、ついで10n g/m lのT G F-ベータ1(R & Dシステム、I n c.、ミネアポリス M N)を添加した。細胞をT G F-ベータ1に24時間曝した。細胞性R N Aを酸フェ

ノール／クロロホルム抽出法 (Chomczynski および Sacchi, 1987) で抽出した。10マイクログラムの総RNAをアガロースゲル電気泳動により分割し、ナイロン膜 (GeneScreen, NENライフサイエンス、ボストン MA) に移した。膜をフィブロネクチンmRNAについての<sup>32</sup>P-標識化cDNAプローブ (Stratagene, La Jolla, CA) でプローブした。膜をホスホリイミージングプレートに曝し、バンドを視覚化し、ImageQuantソフトウェア (Molecular Dynamics、サンベール、CA) で定量化した。

#### 【0094】

マトリックスマーカーの阻害：ウエスタンプロットプロトコル

酵素アッセイにおける活性を確認するデータが以下のように得られた。

細胞をフラスコで略集密にまで成長させ、一晩飢餓させ、TGF-ベータおよび化合物で処理した。細胞を氷冷リン酸緩衝化生理食塩水で処理した24～48時間後に洗浄し、ついで500マイクロリッターの2×ローディングバッファーをプレートに加え、細胞を削り取り、マイクロ遠心分離管に収集した。(2×ローディングバッファー: 100 mMのTris-Cl、pH 6.8、4%のドデシル硫酸ナトリウム、0.2%のプロモフェノールブルー、20%のグリセロール、5%のベータ-メルカプトエタノール)。細胞を管中で溶解し、攪拌した。試料を10分間煮沸した。20マイクロリットルの試料を7.5%のポリアクリルアミドゲル (BioRad) 上に充填し、電気泳動に付した。

ゲル中のサイズ分画化蛋白を半乾燥プロッティングによりニトロセルロース膜に移した。膜をリン酸緩衝化生理食塩水 (PBS) 中の5%の粉末ミルクおよび0.05%のTween-20で一夜4℃で遮断した。PBS/Tweenで3度洗浄した後、膜を第1抗体と共に4時間室温でインキュベートした。PBS/Tweenで3度洗浄した後、膜を第2抗体と共に1時間室温でインキュベートした。最後に、シグナルをAmershamからのECL検出キットで可視化した。

本発明の化合物は、一般に、0.0001～10μMの範囲のIC<sub>50</sub>値を有するALK5受容体モジュレーター活性を示す。

## 【国际調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No PCT/GB 01/00736																		
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 7 C07D401/04 C07D407/14 C07D401/14 C07D4013/14 C07D409/14 C07D471/04 C07D417/14 A61K31/44 A61K31/415 // (C07D401/14, 233:00, 213:00), (C07D407/14, 317:00, 233:00, 213:00)																				
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC																				
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D A61K A61P																				
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched																				
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and where practical search terms used) EPO-Internal, CHEN ABS Data, PAJ, WPI Data, BIOSIS																				
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Category</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 2px;">Y</td> <td style="padding: 2px;">WO 00 06563 A (CLAIBORNE CHRISTOPHER F ;MERCK &amp; CO INC (US); CLAREMON DAVID A (US) 10 February 2000 (2000-02-10) abstract; page 11; claims</td> <td style="padding: 2px;">1-10</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Y</td> <td style="padding: 2px;">WO 99 03837 A (ORTO MCNEIL PHARMACEUTICAL INC) 28 January 1999 (1999-01-28) abstract; pages 6-7; claims</td> <td style="padding: 2px;">1-10</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">A</td> <td style="padding: 2px;">WO 93 14081 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP) 22 July 1993 (1993-07-22) page 21; claims</td> <td style="padding: 2px;">1-10</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">A</td> <td style="padding: 2px;">WO 95 03297 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP ;ADAMS JERRY LEROY (US); GALLAGHER TIMOTHY) 2 February 1995 (1995-02-02) pages 34-36; claims</td> <td style="padding: 2px;">1-10</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="padding: 2px;">-/-</td> <td style="padding: 2px;">-/-</td> </tr> </tbody> </table>			Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	Y	WO 00 06563 A (CLAIBORNE CHRISTOPHER F ;MERCK & CO INC (US); CLAREMON DAVID A (US) 10 February 2000 (2000-02-10) abstract; page 11; claims	1-10	Y	WO 99 03837 A (ORTO MCNEIL PHARMACEUTICAL INC) 28 January 1999 (1999-01-28) abstract; pages 6-7; claims	1-10	A	WO 93 14081 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP) 22 July 1993 (1993-07-22) page 21; claims	1-10	A	WO 95 03297 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP ;ADAMS JERRY LEROY (US); GALLAGHER TIMOTHY) 2 February 1995 (1995-02-02) pages 34-36; claims	1-10		-/-	-/-
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.																		
Y	WO 00 06563 A (CLAIBORNE CHRISTOPHER F ;MERCK & CO INC (US); CLAREMON DAVID A (US) 10 February 2000 (2000-02-10) abstract; page 11; claims	1-10																		
Y	WO 99 03837 A (ORTO MCNEIL PHARMACEUTICAL INC) 28 January 1999 (1999-01-28) abstract; pages 6-7; claims	1-10																		
A	WO 93 14081 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP) 22 July 1993 (1993-07-22) page 21; claims	1-10																		
A	WO 95 03297 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP ;ADAMS JERRY LEROY (US); GALLAGHER TIMOTHY) 2 February 1995 (1995-02-02) pages 34-36; claims	1-10																		
	-/-	-/-																		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.																		
* Special categories of cited documents: 'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance 'E' earlier document but published on or after the international filing date 'L' document which may throw doubt on priority, claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) 'O' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means 'P' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed																				
Date of the actual completion of the international search 15 May 2001		Date of mailing of the international search report 31/05/2001																		
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. 5818 Patentlan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Fax (+31-70) 340-3098		Authorized officer Frelon, D																		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/GB 01/00736
C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 656 644 A (ADAMS JERRY LEROY ET AL) 12 August 1997 (1997-08-12) pages 58-59; claims -----	1-10
A	GALLAGHER T F ET AL: "Regulation of stress -induced cytokine production by pyridinylimidazoles; inhibition of CSBP kinase" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, GB, ELSEVIER SCIENCE LTD, vol. 5, no. 1, 1997, pages 49-64, XP002094123 ISSN: 0968-0896 the whole document -----	1-10
A	DATABASE CHEMABS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; IFE, R. J. ET AL: "4-(2-Pyridyl)-5-phenylthiazoles as novel non-bicyclic reversible inhibitors of the gastric H+/K+-ATPase" retrieved from STN Database accession no. 123:275232 XP002167407 RN 163229-21-8 disclaimed & BIOORG. MED. CHEM. LETT. (1995), 5(6), 543-6 . -----	1
A	DE 22 21 546 A (CIBA-GEIGY AG) 16 November 1972 (1972-11-16) disclaimed examples 5,8 -----	1
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 1997, no. 09, 30 September 1997 (1997-09-30) -& JP 09 124640 A (NIPPON SODA CO LTD), 13 May 1997 (1997-05-13) page(8)(CN-deriv. not disclaimed); table 1, ex. 2,3,5,6,10,11 disclaimed -----	1

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Internat'l Application No.  
PCT/GB 01/00736

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 0006563 A	10-02-2000	AU US	5234799 A 6207687 B	21-02-2000 27-03-2001
WO 9903837 A	28-01-1999	AU EP US	8757098 A 0994858 A 6040320 A	10-02-1999 26-04-2000 21-03-2000
WO 9314081 A	22-07-1993	AU BG BR CA CN CZ EP EP ES FI HU JP MX NO NZ OA SK US US ZA	3592393 A 98902 A 9305809 A 2127876 A 1083473 A 9401688 A 0623126 A 0943616 A 2053401 A 943319 A 69714 A 7503017 T 9300141 A 942618 A 249301 A 9963 A 83594 A 5686455 A 5916891 A 9300213 A	03-08-1993 30-06-1995 18-02-1997 22-07-1993 09-03-1994 18-01-1995 09-11-1994 22-09-1999 16-07-1994 12-09-1994 28-09-1995 30-03-1995 29-07-1994 30-08-1994 25-06-1996 11-12-1995 08-03-1995 11-11-1997 29-06-1999 18-11-1993
WO 9503297 A	02-02-1995	AU US ZA	7629594 A 5916891 A 9405363 A	20-02-1995 29-06-1999 14-03-1995
US 5656644 A	12-08-1997	US	5916891 A	29-06-1999
DE 2221546 A	16-11-1972	CH CH AR AR AR AR AR AT AT AT AT AT AU AU BE CA	579072 A 561202 A 194594 A 198820 A 198658 A 195910 A 319939 B 319940 B 319941 B 316544 B 472066 B 4205672 A 783244 A 1012148 A 561716 A 561717 A CH CS CS CS CS CY DD ES	31-08-1976 30-04-1975 31-07-1973 24-07-1974 15-07-1974 15-11-1973 10-01-1975 10-01-1975 10-01-1975 15-06-1974 13-05-1976 16-11-1973 10-11-1972 14-05-1977 15-05-1975 15-05-1975 15-05-1975 31-03-1978 31-03-1978 31-03-1978 31-03-1978 31-03-1978 23-06-1978 12-05-1973 01-11-1975

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Intelli	of Application No
PCT/GB 01/00736	

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 2221546 A		FI 57407 B FR 2137740 A GB 1381031 A HK 61477 A HU 164884 B IE 36319 B IL 39285 A JP 56030352 B KE 2796 A MY 11878 A NL 7206346 A NO 137445 B SE 405731 B SU 456409 A SU 502605 A SU 489329 A SU 489330 A US 3940486 A US 3929807 A YU 17680 A YU 83779 A, B YU 123372 A, B YU 264478 A, B YU 264578 A, B YU 264678 A, B	30-04-1980 29-12-1972 22-01-1975 16-12-1977 28-05-1974 13-10-1976 10-02-1975 14-07-1981 06-01-1978 31-12-1978 14-11-1972 21-11-1977 27-12-1978 05-01-1975 05-02-1976 25-10-1975 25-10-1975 24-02-1976 30-12-1976 30-04-1981 31-12-1980 31-12-1980 31-12-1980 31-12-1980
JP 09124640 A	13-05-1997	NONE	

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.	識別記号	F I	マークコード(参考)
A 61 P	1/04 3/10 9/10	A 61 P	1/04 3/10 9/10
	1 0 1		1 0 1
	13/12 17/02 19/02 19/10 25/00 25/28 27/02 43/00		13/12 17/02 19/02 19/10 25/00 25/28 27/02 43/00
	1 0 5		1 0 5
	1 1 1		1 1 1
C 07 D	401/14 405/14 409/14 413/14 417/14 471/04	C 07 D	401/14 405/14 409/14 413/14 417/14 471/04
	1 0 1		1 0 1

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, CY,  
DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,  
LU, MC, NL, PT, SE, TR), OA(BF,  
BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW,  
ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM,  
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ,  
UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ,  
MD, RU, TJ, TM), AE, AG, AL, AM,  
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ,  
CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK,  
DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE,  
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP,  
KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR,  
LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,  
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO,  
RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ,  
TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,  
VN, YU, ZA, ZW

(72)発明者 ララミー・メアリー・ギャスター  
イギリス、シーエム19・5エイダブリュー  
ー、エセックス、ハーロウ、サード・アベ  
ニュー、ニュー・フロンティアーズ・サイ  
エンス・パーク・サウス、グラクソスミス  
クライン

(72)発明者 マイケル・スチュアート・ハドリー  
 イギリス、シーエム19・5エイダブリュ  
 ー、エセックス、ハーロウ、サード・アベ  
 ニュー、ニュー・フロンティアーズ・サイ  
 エンス・パーク・サウス、グラクソスミス  
 クライン

(72)発明者 ジョン・ディビッド・ハーリング  
 イギリス、シーエム19・5エイダブリュ  
 ー、エセックス、ハーロウ、サード・アベ  
 ニュー、ニュー・フロンティアーズ・サイ  
 エンス・パーク・サウス、グラクソスミス  
 クライン

(72)発明者 フランク・ピーター・ハリントン  
 イギリス、シーエム19・5エイダブリュ  
 ー、エセックス、ハーロウ、サード・アベ  
 ニュー、ニュー・フロンティアーズ・サイ  
 エンス・パーク・サウス、グラクソスミス  
 クライン

(72)発明者 ジャグ・ポール・ヒーア  
 イギリス、シーエム19・5エイダブリュ  
 ー、エセックス、ハーロウ、サード・アベ  
 ニュー、ニュー・フロンティアーズ・サイ  
 エンス・パーク・サウス、グラクソスミス  
 クライン

(72)発明者 トマス・ダニエル・ハイトマン  
 イギリス、シーエム19・5エイダブリュ  
 ー、エセックス、ハーロウ、サード・アベ  
 ニュー、ニュー・フロンティアーズ・サイ  
 エンス・パーク・サウス、グラクソスミス  
 クライン

(72)発明者 アンドリュー・ヘル・ペイン  
 イギリス、シーエム19・5エイダブリュ  
 ー、エセックス、ハーロウ、サード・アベ  
 ニュー、ニュー・フロンティアーズ・サイ  
 エンス・パーク・サウス、グラクソスミス  
 クライン

F ターム(参考) 4C063 AA01 AA03 AA05 BB01 BB09  
 CC25 CC34 CC52 CC54 CC58  
 CC67 CC81 CC92 DD12 DD14  
 DD25 EE01  
 4C065 AA03 BB03 CC01 DD03 EE02  
 HH05 JJ01 KK01 LL01 PP09  
 PP12  
 4C086 AA01 AA02 AA03 BC17 BC28  
 BC52 BC70 BC71 BC74 BC84  
 BC86 CB05 GA02 GA04 GA07  
 GA08 GA09 GA10 MA01 MA04  
 NA14 ZA01 ZA16 ZA33 ZA36  
 ZA40 ZA45 ZA68 ZA81 ZA89  
 ZA96 ZA97 ZB21 ZC02 ZC35